

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

PROGNOSTISCHER STELLENWERT
DES HISTOLOGISCHEN SUBTYPUS
UND DES GESCHLECHTS
BEIM OPERATIV THERAPIERTEN
NIERENZELLKARZINOM

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anette Stoltze

aus Magdeburg

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: PD Dr. med. Sabine Brookman-May

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Doris Mayr
Prof. Dr. Hans-Joachim Anders

Mitbetreuung durch: PD Dr. med. Matthias May, Prof. Christian G. Stief

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2016

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einführung | 8 |
| 1.1 Die Niere | 8 |
| 1.1.1 Makroskopische und mikroskopische Anatomie..... | 8 |
| 1.1.2 Gefäßversorgung..... | 9 |
| 1.1.3 Lymphgefäße..... | 9 |
| 1.1.4 Funktion und Physiologie..... | 9 |
| 1.2 Das Nierenzellkarzinom | 10 |
| 1.2.1 Epidemiologie | 10 |
| 1.2.2 Klassifikation und Stadieneinteilung | 12 |
| 1.2.3 Histologische Subtypen | 17 |
| 1.2.4 Diagnostik..... | 18 |
| 1.2.5 Therapie..... | 19 |
| a. Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen NZK | 19 |
| b. Therapie des metastasierten NZK..... | 20 |
| 1.2.6 Nachsorge nach operativer oder minimal-invasiver Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen NZK | 23 |
| 1.3 Prognostische Parameter für das Nierenzellkarzinom | 25 |
| 1.4 Einfluss des histologischen Subtyps auf das Überleben von Patienten mit NZK..... | 27 |
| 1.5 Einfluss des Geschlechts auf das Überleben von Patienten mit NZK.... | 28 |
| 1.6 Ziel der vorliegenden Arbeit | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 2. Material und Methoden | 31 |
| 2.1 Patientenpopulation und Datenerfassung | 31 |
| 2.2 Onkologische Nachsorge und Follow-up-Erhebung..... | 33 |
| 2.3 Statistische Analysen zur Evaluation prognostisch relevanter klinischer und histopathologischer Parameter | 34 |
| 2.3.1 Erfassung des geschlechtsabhängigen Einflusses auf karzinomspezifische Mortalität und Gesamtmortalität | 34 |
| 2.3.2 Erfassung des prognostischen Einflusses des histologischen Subtyps bei klarzelligen und chromphobem NZK | 35 |
| 2.3.3 Interne Validität..... | 35 |
| 2.3.4 Datenanalyse | 36 |
| 3. Ergebnisse | 37 |
| 3.1 Einfluss des Geschlechtes auf Verteilung und Ausprägung tumorbezogener und klinischer Kriterien und prognostischer Einfluss auf Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität | 37 |
| 3.1.1 Deskriptive Darstellung der Studienkohorte und der Baselinecharakteristika..... | 37 |
| 3.1.2 Prognostischer Einfluss des Parameters Geschlecht auf Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität | 40 |
| 3.2 Einfluss des histologischen Subtyps auf Verteilung und Ausprägung tumorbezogener und klinischer Kriterien und prognostischer Einfluss auf Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität | 45 |
| 3.2.1 Deskriptive Darstellung der Studienkohorte und der Baselinecharakteristika..... | 45 |
| 3.2.2 Prognostischer Einfluss des histologischen Subtyps auf Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität | 47 |

| | |
|---|---|
| 4. Diskussion | 53 |
| 4.1 Diskussion der Studienergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage | 53 |
| 5. Schlussfolgerung..... | 64 |
| 6. Literaturverzeichnis | 66 |
| 7. Danksagung..... | 72 |
| 8. Lebenslauf | Fehler! Textmarke nicht definiert. |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| Abb. | Abbildung |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| AUC | <i>Area under the curve</i> |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| bzw. | beziehungsweise |
| CI | <i>Confidence Interval</i> (Konfidenzintervall) |
| chNZK | chromophobes Nierenzellkarzinom |
| CORONA | <i>Collaborative Research on Renal Neoplasms Association</i> |
| CSM | <i>Cancer specific mortality</i> ; karzinomspezifische Mortalität |
| CSS | <i>Cancer specific survival</i> ; karzinomspezifisches Überleben |
| CT | Computertomographie |
| DSF | <i>Disease-free survival</i> |
| EAU | <i>European Association of Urology</i> ; Europäische Urologische Gesellschaft |
| EGF | <i>Epidermal growth factor</i> |
| et al. | et alii |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| HR | Hazard Ratio |
| IFN | Interferon α |
| inkl. | inklusive |
| IL-2 | Interleukin 2 |
| IQR | <i>Interquartile Range</i> ; Interquartilsspannweite |
| kA | keine Angabe |
| kNZK | klarzelliges Nierenzellkarzinom |
| k. U. | kein Unterschied |
| LDH | Laktat-Dehydrogenase |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| n | Anzahl |
| NN | Nebenniere |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| NSS | <i>Nephron-sparing-surgery</i> |

| | |
|---------------|--|
| NZK | Nierenzellkarzinom |
| OP | Operation |
| OS | <i>Overall-survival</i> ; Gesamtüberleben |
| p | <i>Probability</i> ; Wahrscheinlichkeit |
| PA | <i>Predictive Accuracy</i> ; prädiktive Genauigkeit |
| papNZK | papilläres Nierenzellkarzinom |
| PDGF | <i>Plateted derived growth factor</i> |
| pM | pathologischer Metastasenstatus |
| PN | partielle Nephrektomie |
| pN | pathologischer Lymphknotenstatus |
| pT | pathologisches Tumorstadium |
| rLA | regionäre Lymphadenektomie |
| RN | Radikale Nephrektomie |
| ROC | <i>Receiver Operating Characteristic</i> |
| SE | sarkomatoide Entdifferenzierung |
| SATURN | <i>Surveillance And Treatment Update on Renal Neoplasm</i> |
| signif. | signifikant |
| Tab. | Tabelle |
| TDM | Tumordurchmesser |
| TGF- α | <i>Transforming growth factor-α</i> |
| UICC | <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> |
| V. | Vena |
| VEGF | <i>Vascular endothelial growth factor</i> |
| vs. | versus |
| ZR | Zeitraum |

1. Einführung

1.1 Die Niere

1.1.1 Makroskopische und mikroskopische Anatomie

Die Nieren sind ein paarig angelegtes Organ und befinden sich im retroperitonealen Raum. Eingehüllt in die Capsula adiposa und die Nierenfaszie (Gerota-Faszie) liegen sie in den Fossae lumbales zwischen den Muskuli psoas und quadratus lumborum. Die Nieren können in folgende Abschnitte gegliedert werden: die Facies anterior und posterior, eine Margo lateralis und medialis sowie der Hilum renale, der die Ein- und Austrittspforte für Nerven und Gefäße darstellt.

Makroskopisch sowie funktionell unterteilt sich die Niere in Nierenrinde und Nierenmark. Letzteres besteht aus etwa 15 kegelförmigen Pyramides renales, welche mit ihrer Basis zur Nierenrinde und mit den Spitzen (Papillae renales) zum Nierenbecken hinzeigen. Diese Papillae renales besitzen zahlreiche Öffnungen über welche der Harn in das Nierenbecken abfließt. Umgeben werden die Nierenpyramiden, unter Aussparung der Papillen, von der Nierenrinde (Cortex renalis). Die Funktionseinheit der Niere besteht aus dem Nephron, den intrarenalen Blutgefäßen sowie dem juxtaglomerulären Apparat. Das Nephron, bestehend aus Nierenkörperchen und Nierenkanälchen (Tubuli), stellt die kleinste funktionelle Einheit der Niere dar. Für die Gewinnung des Primärharns wird das Blut im Nierenkörperchen, welches aus dem Glomerulus und der Capsula glomerularis besteht, filtriert. Dieses Filtersystem wird aus dem Endothel und der Basalmembran der Kapillarschlingen sowie den Podozyten der Basalmembran gebildet. Nach der Filtration gelangt der Primärharn über die verschiedenen Abschnitte der Nierentubuli in die Sammelrohre, während dieses Transportes wird der Harn konzentriert. Reguliert wird diese Konzentration durch den juxtaglomerulären Apparat, welcher aus dem Polkissen, der Macula densa sowie den extraglomerulären Mesangiumzellen besteht.

1.1.2 Gefäßversorgung

Die arteriellen Gefäße der Niere besitzen eine Doppelfunktion, sie fungieren zum einen als Vasa privata zur Versorgung der Niere und zum anderen als Vasa publica, welche der Niere das Blut zur Reinigung und Regulation zuführen. Für diese Funktionen wird jede Niere über eine Arteria renalis dextra bzw. sinistra, welche direkt aus der Aorta abdominalis entspringt, versorgt. Im Bereich des Hilum renale teilt sich jede Arteria renalis in 5 Segmentarterien, welche sich in ihrem Verlauf weiter aufteilen und das Kapillarknäul (Glomerulus) bilden. Über dieses Kapillarsystem fließt das Blut schließlich in je eine Vena renalis dextra bzw. sinistra, welche in die Vena cava inferior mündet.

1.1.3 Lymphgefäße

Der Lymphabfluss der Nieren erfolgt über die Nodi lymphoidei lumbales, welche sich links im Bereich der Aorta abdominalis und rechts im Bereich der Vena cava inferior befinden. Anschließend wird die Lymphe weiter über die Trunci lumbales abgeleitet.

1.1.4 Funktion und Physiologie

Die Nieren sorgen für die Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes des menschlichen Körpers sowie die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen. In den Kapillaren des Glomerulus werden täglich etwa 200 Liter Primärharn filtriert. In dem nachgeschalteten Tubulussystem der Niere wird dieser Primärharn durch den Entzug von Wasser sowie die Resorption und Sekretion von Stoffen konzentriert und in seiner Zusammensetzung modifiziert. Dabei entstehen pro Tag ungefähr 1,5 bis 2,0 Liter Endharn, welcher über die Ureteren in die Harnblase abgeleitet und schließlich ausgeschieden wird.

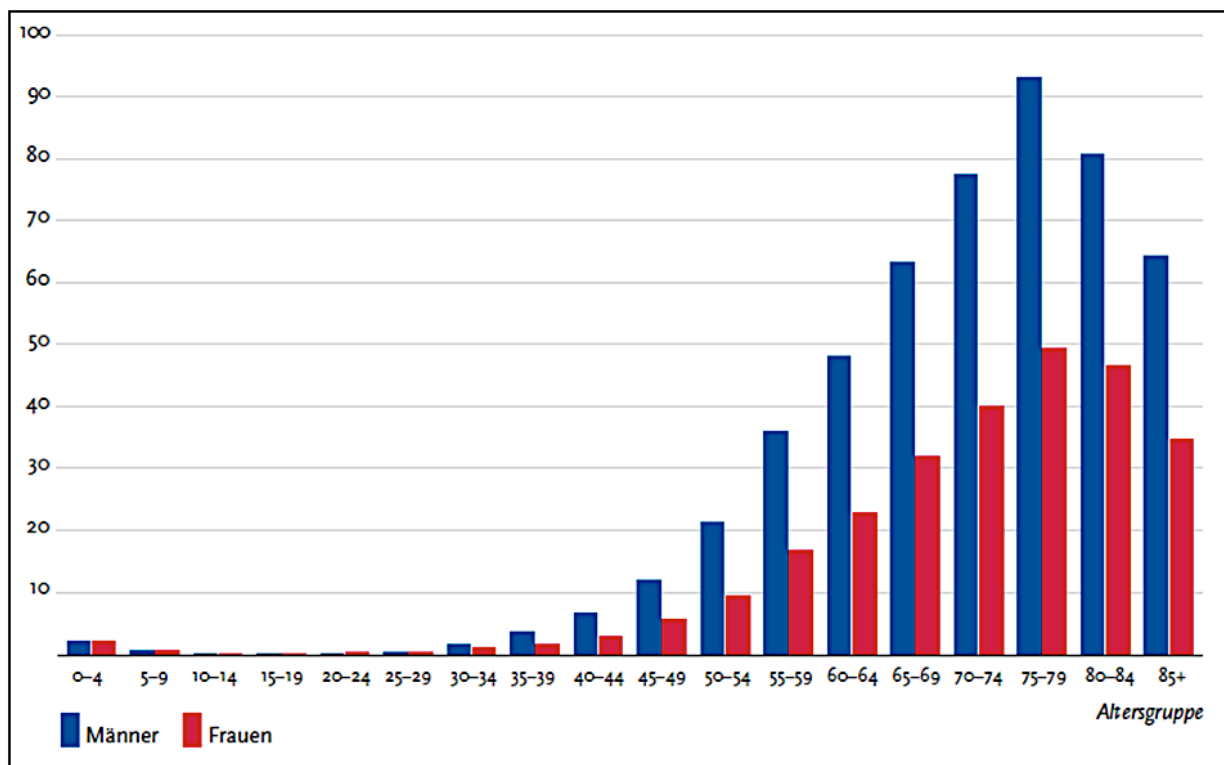
Des Weiteren dienen die Nieren der Produktion von Erythropoetin, das die Bildung von Erythrozyten stimuliert, sowie von Vitamin D, welches an der Regulation des Kalziumhaushaltes beteiligt ist. Darüber hinaus wirken sich die Nieren über ihre Autoregulation auch auf den Blutdruck aus [1].

1.2 Das Nierenzellkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (NZK) stellt deutschlandweit den dritthäufigsten urologischen Tumor dar [2]. Jährlich treten ca. 14.500 Neuerkrankungen in Deutschland auf, wobei die altersstandardisierten Erkrankungsraten seit Ende der 1990er Jahre beständig sind. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Für Männer liegt die Inzidenz in Deutschland derzeit bei 16 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, während sich für Frauen eine Inzidenz von 8/100.000 pro Jahr ergibt. Der Häufigkeitsgipfel des Erkrankungsbeginns dieses Tumors liegt im 7. Lebensjahrzehnt, jedoch zeigte sich in den vergangenen Jahren auch eine zunehmende Inzidenz bei alten und sehr alten Patienten im Alter von mindestens 80 Jahren [2].

Abb. 1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2009 – 2010, je 100.000 [2]



Das NZK tritt überwiegend sporadisch auf, etwa vier Prozent sind jedoch familiär gehäuft auftretend bzw. genetisch bedingt. Ein möglicher Risikofaktor ist dabei die positive Familienanamnese, aber auch genetische Erkrankungen, wie zum Beispiel das Von-Hippel-Lindau-Syndrom oder die tuberöse Sklerose steigern das Risiko einer Erkrankung. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht ebenso für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit zystisch degenerierten Nieren. Für die sporadischen NZK gelten Adipositas und Rauchen als unabhängige Risikofaktoren, weitere möglicherweise ursächliche Faktoren werden immer wieder diskutiert (z.B. Hypertonus-Medikation, arterielle Hypertonie, NSAR, Umweltfaktoren wie Blei, Asbest, aromatische Kohlenwasserstoffe), wurden jedoch bisher nicht als unabhängige Risikofaktoren bestätigt [3,4]. Das NZK weist im Vergleich zu anderen urologischen Tumorerkrankungen insgesamt eine ungünstige Prognose auf [5]. Die Prognose sowohl der lokalisierten, kurativ therapierbaren Tumore als auch der lymphogen und fernmetastasierten Tumoren, die einer palliativen Therapie bedürfen, ist dabei von zahlreichen Faktoren abhängig. Obwohl der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium durch eine zunehmend frühere Diagnosestellung in den letzten Jahren deutlich rückläufig ist, weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach wie vor ca. 10% der Patienten Fernmetastasen auf [6]. Selbst nach erfolgter kurativ intendierter Therapie entwickeln ca. 20-40% der Erkrankten im weiteren Verlauf (und bis zu 45 Jahre nach primärer Diagnose) Metastasen [7]. Da die Prognose des NZK folglich individuell sehr variabel verläuft, sind insbesondere bei dieser Tumorentität Risikomodelle unter Integration prognostischer Faktoren äußerst relevant; zum einen um damit eine Beratung des Patienten hinsichtlich seiner Prognose zu ermöglichen, zum anderen, um risikoadaptiert und stratifiziert die Therapie und Nachsorge der Patienten nach operativer Therapie wie auch unter systemischer Therapie im metastasierten Setting steuern zu können [8,9,10].

1.2.2 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Klassifikation des NZK richtet sich hinsichtlich der Ausbreitung und dem Differenzierungsgrad nach dem TNM-System und orientiert sich dabei an den Regeln der Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Zuletzt wurde diese Einteilung im Jahr 2009 aktualisiert [11]. Generell unterscheidet man zwischen dem klinischen (auf Bildgebung bzw. klinischem Befund basierendem) Staging, das zusätzlich mit einem c versehen wird, und dem pathologischen Staging (auf finalem pathologischem Befund nach operativer Therapie basierend), das mit einem p als Präfix versehen wird. Das T-Stadium beschreibt die lokale Tumorausbreitung. Ein T1-Tumor hat eine Größe von maximal 7 cm und ist lokal auf die Niere begrenzt, ein T2-Tumor hat eine Größe von >7 cm, überschreitet die Niere jedoch ebenso nicht. Ab dem T3-Stadium infiltriert der Tumor größere Venen oder das perirenale Gewebe. Der T4-Tumor infiltriert entweder die ipsilaterale Nebenniere (NN) oder überschreitet die Gerota-Faszie, also die äußerste Begrenzung der Niere und kann folglich in umliegende Gewebe infiltrieren. Des Weiteren fließt der Lymphknotenstatus (N) in die TNM-Klassifikation ein. Der N1-Status steht für den Befall eines einzelnen regionären Lymphknotens, Metastasen in mehreren Lymphknoten werden mit der Bezeichnung N2 versehen. Das Auftreten von Fernmetastasen wird gemäß der TNM-Klassifikation als Stadium M1 gekennzeichnet [3].

Tab. 1: Klassifikation des NZK nach UICC 2010 [4]

| Stadium | TNM-Klassifikation |
|----------------|--|
| Tx | Primärtumor nicht beurteilbar |
| T0 | kein Primärtumor vorhanden |
| T1 | Primärtumor ≤ 7 cm, begrenzt auf die Niere |
| T1a | Primärtumor ≤ 4 cm in größter Ausdehnung |
| T1b | Primärtumor > 4 cm, aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung |
| T2 | Primärtumor > 7 cm, begrenzt auf die Niere |
| T2a | Primärtumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm, begrenzt auf die Niere |
| T2b | Primärtumor > 10 cm, begrenzt auf die Niere |
| T3 | Primärtumor infiltriert größere Venen oder perirenales Gewebe, nicht jedoch die ipsilaterale NN oder über die Gerota-Faszie hinaus |
| T3a | Infiltration in Nierenvene oder deren Segmente oder in das perirenale Gewebe, nicht jedoch über die Gerota-Faszie hinaus |
| T3b | Tumor mit makroskopischer Ausdehnung in die V. cava unterhalb des Zwerchfells |
| T3c | Tumor mit makroskopischer Ausdehnung in die V. cava oberhalb des Zwerchfells |
| T4 | Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus, einschließlich einer kontinuierlichen Ausbreitung in die ipsilaterale NN |

| | |
|-----------|---|
| Nx | regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar |
| N0 | keine regionären Lymphknoten-Metastasen |
| N1 | Metastasen in einem regionären Lymphknoten |
| N2 | Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten |
| M0 | keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen vorhanden |

Neben der TNM-Klassifikation ist das Grading ein wichtiger prognostischer Parameter. Hierbei unterscheidet man zum einen das Grading gemäß den WHO-Richtlinien, wobei das NZK nach dem Grad der histologischen Differenzierung in drei Stufen gegliedert wird [12]. Eine weitere Methode zur Graduierung des NZK, die aktuell weltweit am häufigsten angewandt wird, stellt das nukleäre Grading nach Fuhrman dar. Diese Einteilung orientiert sich an der Struktur der Zellkerne, wobei vor allem die Kerngröße, Kernform sowie die Prominenz der Nukleoli eine Rolle spielen. Das Fuhrman-Grading gilt als starker prognostischer Parameter, insbesondere zur Abschätzung des Metastasierungsrisikos [13].

Tab. 2: WHO-Grading [14]

| | |
|-----------|---|
| G1 | gut differenziert |
| G2 | mäßig differenziert |
| G3 | schlecht differenziert oder undifferenziert |

Tab. 3: Fuhrman-Grading [15]

| | |
|--------|---|
| Grad 1 | Runde, gleichmäßige Zellkerne, Durchmesser etwa 10 µm, sehr kleiner oder fehlender Nukleolus |
| Grad 2 | Leicht irreguläre Konturen, mit einem Durchmesser von etwa 15 µm, Nukleoli sichtbar bei 400-facher Vergrößerung |
| Grad 3 | Mäßig bis deutlich irreguläre Kernkonturen, mit einem Durchmesser von etwa 20 µm und großen Nukleoli (sichtbar bei 100-facher Vergrößerung) |
| Grad 4 | Zellkerne vergleichbar mit Grad 3, zusätzlich multilobuläre oder multiple oder bizarr geformte Kerne und große Chromatin-Knäule |

Eine Orientierung für die Entscheidungsfindung beim therapeutischen Vorgehen sowie für die Prognoseabschätzung bei NZK-Patienten bildet die zusätzliche Stadieneinteilung anhand der TNM-Klassifikation [16].

Tab. 4: Stadieneinteilung nach UICC [17]

| | | | |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Stadium I | T1 | N0 | M0 |
| Stadium II | T2 | N0 | M0 |
| Stadium III | T3 T1, T2, T3 | N0 N1 | M0 M0 |
| Stadium IV | T4 jedes T jedes T | jedes N N2 jedes N | M0 M0 M1 |

Ein weiteres, insbesondere in der Vergangenheit häufig genutztes Klassifizierungssystem stellt die Einteilung nach Robson dar. Aufgrund seiner verständlichen und praktikablen Anwendung wurde dieses System bevorzugt genutzt. Da es jedoch verschiedene Tumorstadien mit unterschiedlichen Überlebensprognosen zusammenfügt, wird es zunehmend weniger angewandt [18,19].

Tab. 5: Klassifikation nach Robson [19]

| Robson | TNM |
|---------------|------------|
| I | T1/2 |
| II | T3a |
| IIIa | T3b/T3c |
| IIIb | N1/2 |
| IVa | T4 |
| IVb | M1 |

1.2.3 Histologische Subtypen

Nach der Heidelberg-Klassifikation werden beim NZK fünf verschiedene histopathologische Subtypen unterschieden [20]. Mit circa 83 % ist das klarzellige NZK der häufigste Typ. Tumorzellen des klarzelligen NZK weisen einen hohen Glykogen- und Lipidgehalt sowie ein helles Zytoplasma auf. Der Ausgangspunkt dieses solide bis zystisch wachsenden Subtyps liegt im Bereich der proximalen Tubuluszellen. Das papilläre (chromophile) NZK, welches gehäuft multipel auftritt und ebenfalls von den proximalen Tubuli ausgeht, ist mit einer Häufigkeit von etwa 11 % die zweithäufigste Form. Es zeichnet sich durch makroskopisch erkennbare Nekrosen sowie ein papilläres und tubuläres Wachstumsmuster aus. Den dritthäufigsten Typ stellt das chromophobe NZK dar. Es tritt mit einer Häufigkeit von fünf Prozent auf und weist ein feingranuläres nicht transparentes Zytoplasma auf. Der Ursprung dieses solide wachsenden Tumors liegt im Bereich des distalen Tubulussystems. Zu den selteneren Formen mit einer Häufigkeit von je unter einem Prozent gehören das unklassifizierte NZK sowie das Sammelrohrkarzinom, auch Duct-Bellini-Karzinom genannt. Letzteres ist histologisch durch dilatierte Tubuli und papilläre Strukturen gekennzeichnet [21].

Eine weitere histologische Besonderheit stellt die sarkomatoide Entdifferenzierung dar, welche meist in bereits fortgeschrittenen Tumorstadien und bei niedrigem Differenzierungsgrad auftritt. Die sarkomatoide Entdifferenzierung stellt jedoch keinen separaten Subtypen dar. Sarkomatoid entdifferenzierte Tumore zeigen häufig

eine schnellere Tumorprogression mit daraus resultierenden ungünstigeren Überlebensraten der Patienten im Vergleich zu Tumoren, die diese Eigenschaft nicht aufweisen [22].

1.2.4 Diagnostik

Patienten mit NZK weisen bei Primärdiagnose lediglich in seltenen Fällen tumorinduzierte Symptome auf. Mögliche Krankheitserscheinungen sind Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie, Hypertension, Anämie, Fieber, Knochenschmerzen oder ein persistierender Husten. Eine Vielzahl dieser Symptome wird durch ein paraneoplastisches Syndrom hervorgerufen. Die klassische Symptomtrias mit Flankenschmerzen, Makrohämaturie und palpablem abdominellen Tumor tritt nur noch in weniger als zehn Prozent der Fälle in Erscheinung und korreliert dann mit einem aggressiven histologischen Subtyp sowie einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Das NZK wird folglich in über 50 % der Fälle zufällig bei routinemäßig oder aufgrund anderer Beschwerden durchgeführter Sonographien oder Computertomographien entdeckt.

Für die Diagnostik des NZK steht eine Vielzahl von Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung. An erster Stelle steht die körperliche Untersuchung, des Weiteren können Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren genutzt werden. Zu den gängigen Laborparametern gehören das Serum-Kreatinin, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), ein Differentialblutbild, die Alkalische Phosphatase (AP), die Laktatdehydrogenase (LDH), Elektrolyte (insbesondere Kalzium), die Gerinnung sowie eine Harnanalyse. Diese Untersuchungen sind nicht nur diagnostisch wertvoll, sondern auch hinsichtlich der Nierenfunktion und auch für die Therapiewahl von großer Bedeutung.

Zu den bildgebenden diagnostischen Maßnahmen gehört die Sonographie, welche insbesondere für die Beurteilung größerer Raumforderungen über 2,5 cm und des Lymphknotenstatus geeignet ist. Als weitere primäre Untersuchungsmethode oder im Falle eines auffälligen Sonographiebefundes kann die Verdachtsdiagnose mithilfe einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erhärtet werden. Diese Bildgebungen ermöglichen in den meisten Fällen, insbesondere auch durch den Einsatz von Kontrastmittel, eine exakte Diagnosestellung mit einer

Beurteilung bestimmter Malignitätskriterien. Mithilfe von CT und MRT erhält man Informationen über die Funktion und Morphologie der kontralateralen Niere, die Ausbreitung des Primärtumors, einen möglichen Tumoreinbruch in das Gefäßsystem oder regionäre Lymphknoten sowie den Zustand von Leber und Nebenniere.

Nach Bestätigung der Diagnose ist im Rahmen des präoperativen Stagings ein Röntgenthorax bzw. ein Thorax-CT indiziert. Weiterhin sollten bei entsprechenden Symptomen auch ein Schädel-CT sowie eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden. Sind die zuvor durchgeführten Untersuchungen nicht eindeutig, kann ggf. auch eine Feinnadelbiopsie des Primärtumors bzw. der Metastasen erwogen werden. In unklaren Fällen oder zur genaueren Erfassung der Tumorausbreitung bzw. einer möglichen Metastasierung kann eine weiterführende Diagnostik notwendig sein. Hierfür stehen verschiedene Untersuchungen wie beispielsweise eine Dopplersonographie, eine Angiographie oder eine Knochenszintigraphie zur Verfügung [3,4].

1.2.5 Therapie

a. Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen NZK

Die chirurgische Therapie des Primärtumors ist gemäß der europäischen Urologischen Gesellschaft (European Association of Urology; EAU) die Standardtherapie sowie die einzige kurative Therapiemöglichkeit des NZK [23,4]. Bei organbegrenzten Tumoren mit einer Größe von bis zu 7 cm sowie einer funktionsfähigen kontralateralen Niere wird, sofern technisch möglich, regelhaft eine Nierenteilresektion (nierenerhaltende Therapie; nephron-sparing surgery, NSS) durchgeführt. Die NSS wird standardmäßig offen chirurgisch, zunehmend jedoch auch laparoskopisch oder robotisch unterstützt durchgeführt. Hierbei stehen verschiedene Zugangswege (extraperitoneal /retroperitoneal oder transperitoneal) zur Verfügung. Die Resektion erfolgt unter einer warmen oder kalten Ischämie oder ggf. auch ohne Unterbrechung des lokalen Blutkreislaufes. Eine weitere Möglichkeit stellt die Ex-vivo-Teilresektion dar. Die Wahl der entsprechenden Methode erfolgt unter Berücksichtigung der jeweiligen Ausgangssituation, der Operationsindikation sowie den Fertigkeiten des jeweiligen Operateurs. Als Alternativen zur offenen Teilresektion stehen sowohl die laparoskopische als auch die Roboter-assistierte

NSS zur Verfügung. Größere Tumoren ab dem T2-Stadium werden noch immer meist mittels radikaler Nephrektomie (RN) therapiert. Die NSS wird jedoch mittlerweile auch als eine Option bei diesen Tumoren gesehen, wenn dies technisch möglich ist [24,25]. Die radikale Nephrektomie erfolgt offen oder zunehmend auch laparoskopisch, wobei die gesamte Niere einschließlich des umgebenden Fettgewebes sowie der Hiluslymphknoten entfernt werden. Von einer regelhaft erweiterten Lymphknotenentfernung wird gemäß aktueller EAU-Guidelines jedoch abgesehen, da sich bisher keine Evidenz für einen Überlebensvorteil ergeben hat. Lediglich bei palpablen bzw. im CT sichtbar vergrößerten Lymphknoten sollte eine erweiterte Entfernung durchgeführt werden. Ebenso wird die gleichzeitige Adrenalektomie nach den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen, sofern die Nebenniere im präoperativ durchgeführten CT normal erscheint und es keinen Anhalt für eine Metastasierung oder eine direkte Infiltration gibt. Neben der radikalen Nephrektomie und der nierenerhaltenden Resektion des Tumors, stehen noch weitere Therapiemethoden zur Verfügung. Hierzu zählen beispielsweise die Kryotherapie sowie die Radiofrequenzablation, welche bei sehr kleinen Tumoren und/oder Patienten mit signifikanter Komorbidität Anwendung finden. Langzeitdaten zur onkologischen Sicherheit insbesondere zur Kryoablation fehlen derzeit jedoch noch. In seltenen Fällen, wenn ein Patient nicht operationsfähig ist und unter einer ausgeprägten Hämaturie oder massiven Flankenschmerzen leidet, kann eine Tumorembolisation als palliative Therapiemöglichkeit die Symptome lindern. Weitere Methoden wie die Mikrowellen- und Laser-Ablation oder die hochintensive fokussierte Ultraschall-Ablation befinden sich zurzeit noch in der Erprobung und werden daher lediglich im Rahmen klinischer Studien empfohlen [26,4].

b. Therapie des metastasierten NZK

Im Falle eines metastasierten NZK stehen neben der chirurgischen Therapie des Primärtumors, die generell empfohlen wird, sofern der Patient operabel ist, weitere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Zu den chirurgischen Möglichkeiten gehört insbesondere die Metastasektomie, welche nach vorübergehend seltener gewordenem Einsatz nun wieder zunehmend erfolgt. Sofern es möglich ist solitäre und resektable Leber- oder Pankreasmetastasen sowie Knochenmetastasen (mit anschließender Stabilisierung) vollständig zu resezieren, ergibt sich daraus für den

Patienten ggf. ein Überlebensvorteil und zumindest eine Reduktion lokaler Tumorkomplikationen. Die Resektion von Hirnmetastasen mit anschließender Ganzhirnbestrahlung liefert verglichen mit konventioneller oder stereotaktischer Radiotherapie keine Verbesserung des karzinomspezifischen Überlebens (CSS) und sollte daher individuell erwogen werden.

Insgesamt sind die üblichen konservativen Verfahren der Strahlen- oder Chemotherapie infolge von Resistenz bzw. der fehlenden Verbesserung der Überlebensrate nur sehr begrenzt anwendbar. Aufgrund einer hohen Expression des P-Glykoproteins, welches eine Resistenz gegenüber den meisten Chemotherapeutika vermittelt, zeigte nur 5-Fluorouracil (5-FU) einen moderaten Effekt bei Patienten mit metastasiertem klarzelligen NZK. Es wird jedoch derzeit nicht zuletzt wegen des limitierten therapeutischen Effekts bei gleichzeitig beträchtlichen Nebenwirkungen weder als Erst- noch als Zweitlinientherapie empfohlen. Seit 2006 stehen zudem neuere, effektivere und teilweise verträglichere Therapieoptionen zur Verfügung. Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die Immuntherapie mit den Zytokinen Interferon alpha (IFN- α) oder Interleukin-2 (IL-2) dar. Die Behandlung mit IFN- α zeigt bei einer Response-Rate von 6 bis 15 % einen Überlebensvorteil von drei bis fünf Monaten verglichen mit einem Placebo. Dieser positive Effekt konnte jedoch nur bei Patienten mit metastasiertem klarzelligen NZK, einem günstigen Risikoprofil nach Motzer sowie Lungenmetastasen nachgewiesen werden [27]. Folglich wird die Therapie mit IFN- α auch lediglich in begrenztem Maße und nach aktuellen Leitlinien nur noch für diese spezifische Patientengruppe empfohlen. Im Gegensatz dazu zeigt die Kombinationstherapie aus IFN- α und Bevacizumab einen deutlichen Anstieg der Response-Rate und ein verbessertes progressionsfreies Überleben. Daher wird sie für Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko als Erstlinientherapie empfohlen. Als zweiter Vertreter der Immuntherapie bewirkt IL-2 in 7 bis 27 % der Fälle einen Überlebensvorteil, welcher jedoch lediglich bei Patienten mit metastasiertem klarzelligen NZK sowie günstigem Risikoprofil zu verzeichnen ist. Darüber hinaus ist es mit umfangreicheren Nebenwirkungen verbunden und wird daher weder als First- noch als Second-Line-Therapie empfohlen [4].

Eine generelle Therapieempfehlung für Patienten mit metastasiertem NZK besteht ausschließlich für die sogenannte Target-Therapie. Behandelt wird hierbei mit mTOR-Inhibitoren und Thyrosinkinaseinhibitoren (TKI). Letztere agieren über die

Blockade von Wachstumsfaktorrezeptoren. Zu diesen zählen insbesondere VEGF (vascular endothelial growth factor), EGF (epidermal growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) sowie der TGF- α (transforming growth factor α). Die Inhibition dieser Rezeptoren führt zur Blockade der Überexpression bestimmter Molekülkomplexe und verhindert somit die Aktivierung der Zellproliferation und Neoangiogenese. Ähnliches gilt für das mTOR-Protein, auch dieses gilt als wichtiger Bestandteil in der Signalkaskade von Wachstum und Proliferation. Zu den Target-Therapeutika gehören Sorafenib, Sunitinib, Bevacizumab (in Kombination mit IFN- α), Pazopanib, Temsirolimus, Everolimus und Axitinib. Sämtliche Studien zu diesen Target-Therapeutika sind jedoch nahezu ausschließlich an Patienten mit klarzelligem NZK durchgeführt worden. Für das nicht-klarzellige NZK können zurzeit noch keine evidenzbasierten Empfehlungen basierend auf Ergebnissen von prospektiv randomisierten klinischen Studien abgegeben werden, aus klinischer Erfahrung werden jedoch vor allem Everolimus, Temsirolimus, Sunitinib und Sorafenib empfohlen. Als Erstlinientherapie für Patienten mit günstigem und mittlerem Risiko wird Sunitinib empfohlen. Dieses zeigte, als ein Vertreter der Thyrosinkinase-Inhibitoren, ein medianes progressionsfreies Überleben von 11 Monaten gegenüber 5 Monaten unter IFN-Therapie.

Weiterhin ist für Patienten mit günstigem und mittlerem Risiko auch Pazopanib als Erstlinien-Medikament nach fehlgeschlagener Zytokintherapie empfohlen. Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil steht als First-Line-Medikament der mTOR-Inhibitor Temsirolimus zur Verfügung, welcher zu einem Gesamt-Überleben von etwa 11 Monaten führt (versus 7,3 Monate unter IFN- α Therapie). Als Zweitlinien-Therapeutika stehen Sorafenib nach erfolgloser Zytokintherapie, Everolimus bei Unwirksamkeit von Thyrosinkinase-Inhibitoren und Axitinib bei Versagen sowohl der Zytokin- als auch der Thyrosinkinase-Inhibitor-Therapie zur Verfügung [3,4]. Für die Drittlinientherapie eignen sich je nach zuvor erfolglos durchgeführter Therapie Everolimus bzw. Sorafenib [4].

1.2.6 Nachsorge nach operativer oder minimal-invasiver Therapie des lokalisierten und lokal fortgeschrittenen NZK

Eine adäquate Nachsorge ermöglicht die rechtzeitige Erfassung postoperativer Komplikationen, die Überwachung der Nierenfunktion sowie das Erkennen von Rezidiven oder Metastasen. Bisher konnte für kein Nachsorgeschema definitiv belegt werden, dass eine frühzeitige Erkennung von Metastasen auch eine Lebensverlängerung bedingt. Zudem wird derzeit kein einheitliches Schema empfohlen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass mittlerweile jedoch sehr effektive Therapieoptionen zur Verfügung stehen, hat die Nachsorge dennoch eine zunehmende Bedeutung. Da sie die Möglichkeit bietet, frühzeitig die Therapie eines Lokal- bzw. Fernrezidivs zu initiieren mit entsprechend höheren Erfolgschancen und geringerer Komplikationsraten bei frühzeitigem Einsatz. Zu den Routinemaßnahmen in der Nachsorge des Patienten gehören neben der Anamnese und dem klinischen Befund auch eine Sonografie des Abdomens, ein Röntgen-Thorax sowie eine Laboruntersuchung mit Bestimmung der Alkalischen Phosphatase, des Hämoglobins und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Art und Umfang der Nachsorge sind abhängig vom Risikoprofil des NZK und sollten für jeden Patienten individuell festgelegt werden [3,28].

Eine Orientierung hierfür liefern die aktuellen EAU Guidelines aus dem Jahr 2014. Gemäß diesen Richtlinien erhalten Patienten mit einem niedrigen Risiko eine Nachsorgeuntersuchung nach sechs Monaten, einem Jahr und anschließend jährlich bis einschließlich des 5. postoperativen Jahres. Hierbei soll abwechselnd eine Ultraschall-Untersuchung bzw. eine Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen durchgeführt werden. Patienten mit einem mittleren und hohen Risikoprofil erhalten ebenfalls nach sechs Monaten, einem Jahr und anschließend bis einschließlich dem 5. postoperativen Jahr eine jährliche Nachsorge. Hierbei sollte in beiden Risikogruppen bei jeder Nachsorge eine CT-Untersuchung ergänzt werden, einzig in der Patientengruppe mit mittlerem Risikoprofil wird für das 3. postoperative Jahr lediglich eine Ultraschall-Untersuchung empfohlen. Im Anschluss an das 5. postoperative Jahr sollte die Nachsorgeuntersuchung inklusive CT-Untersuchung sowohl für Patienten mit mittlerem als auch für Patienten mit hohem Risiko nur noch im Abstand von zwei Jahren erfolgen. Bei einigen Patienten kann die Durchführung

einer Magnetresonanztomographie (MRT) anstelle einer CT-Untersuchung indiziert sein.

Eine Ausnahme dieser Empfehlungen stellen Patienten mit einer Tumorgöße von >7cm dar, welche mittels NSS therapiert worden sind, sowie Patienten mit positivem Resektionsrand. Bei diesen Patienten wird aufgrund eines erhöhten lokalen Rezidivrisikos eine intensivierete Nachsorge empfohlen [4].

1.3 Prognostische Parameter für das Nierenzellkarzinom

Zu den unabhängigen Prognosefaktoren beim NZK zählen insbesondere die Tumorgroße, die Tumorlokalisation sowie die Tumordinfiltration in das venöse Gefäßsystem. Des Weiteren beeinflusst auch der histologische Subtyp die Prognose, worauf an späterer Stelle eingegangen werden soll.

Tab. 6: TNM-Stadium, Prognosefaktoren und 5-Jahres-Überlebensraten [3]

| Prognosefaktoren | TNM | 5-Jahres-Überlebensrate (%) |
|------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Organbegrenzt | T1-T2 N0 M0 | 70-90 |
| ≤4cm | T1a N0 M0 | 90-100 |
| >4cm und <7cm | T1b N0 M0 | 80-90 |
| ≥7cm | T2 N0 M0 | 70-80 |
| Invasion ins perirenale Fettgewebe | T3a N0 M0 | 60-80 |
| Invasion in das Venensystem | T3b-c N0 M0 | 40-60 |
| Lokal fortgeschritten | T4 N0 M0 | 0-20 |
| Lymphinvasion | jedes T N+ M0 | 0-20 |
| System. Metastasierung | jedes T N+ M1 | 0-10 |

Für die Prognose des metastasierten NZK wurden im Rahmen einer klinischen Studie zur Immuntherapie im Jahr 1999 die Motzer-Kriterien evaluiert, definiert und bereits drei Jahre später, im Jahr 2002, noch einmal überarbeitet. Zu diesen Risikofaktoren zählen ein eingeschränkter Karnofsky-Index, ein erhöhter LDH- und Kalziumwert, ein erniedrigtes Hämoglobin sowie ein Zeitraum zwischen der initialen NZK-Diagnose bis zur Therapie im metastasierten Krankheitssetting von unter einem Jahr [27,29]. Diese Risikofaktoren wurden von Heng et al. um über die Norm erhöhte Werte der Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten ergänzt [30]. Bei Nichtvorhandensein dieser Faktoren handelt es sich um ein niedriges Risiko mit einer mittleren Überlebenszeit von ca. 30 Monaten und eine 2-Jahres-Überlebensrate von etwa

75 %. Ein mittleres Risiko besteht, wenn der Patient ein bis zwei der Kriterien aufweist. In diesem Fall liegt die mittlere Überlebenszeit bei 14 bis 27 Monaten und die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 53 %. Wenn drei oder mehr Risikofaktoren zutreffen (hohes Risiko) so ist die Überlebenszeit auf nur noch 5 bis 8 Monate reduziert und die 2-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. sieben Prozent [31,30].

Weiterhin existiert zur Einschätzung des Metastasierungsrisikos das Mayo Scoring System. Dieses gliedert die Patienten in drei Gruppen von einem niedrigen (Score 0-2) über ein mittleres (Score 3-5) bis zu einem hohen Risiko (Score >6) für die Entstehung von Metastasen [32].

Tab. 7: Bewertungsalgorithmus zur Vorhersage von Metastasen nach radikaler Nephrektomie bei Patienten mit NZK [32]

| | |
|--|--------------|
| Primärtumor | Score |
| T1a | 0 |
| T1b | 2 |
| T2 | 3 |
| T3, T4 | 4 |
| Tumorgroße | |
| <10 cm | 0 |
| >10cm | 1 |
| Regionärer Lymphknotenstatus | |
| pNx/pN0 | 0 |
| pN1-pN2 | 2 |
| Fuhrman-Grading (nukleäres Grading) | |
| Grad 1-2 | 0 |
| Grad 3 | 1 |
| Grad 4 | 3 |
| Tumornekrosen | |
| Keine Nekrosen | 0 |
| Nekrosen vorhanden | 1 |

1.4 Einfluss des histologischen Subtyps auf das Überleben von Patienten mit NZK

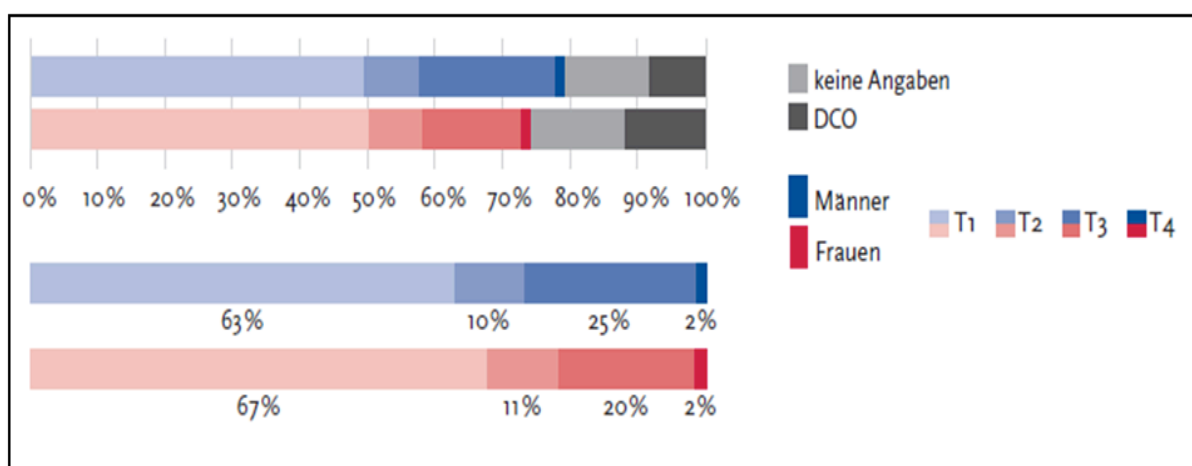
Weder die Motzer- und Heng-Kriterien noch weitere routinemäßig verwendeten Risikoklassifikationen integrieren bisher den histologischen Subtyp als stratifizierenden Parameter, obwohl in der klinischen Routine tatsächlich teilweise ein anderes Verhalten im Primär- und Rezidivsetting abhängig vom Subtyp zu beobachten ist. Dennoch beschränkt sich die Datenlage hinsichtlich des definitiven Einflusses des histologischen Subtyps bisher auf wenige und teilweise widersprüchliche Publikationen basierend auf Ergebnissen von Studien mit relativ geringen Fallzahlen und weiteren Limitierungen.

Beim NZK werden gemäß der Heidelberg-Klassifikation fünf verschiedene histologische Subtypen unterschieden [33]. Das klarzellige NZK stellt, mit einer Häufigkeit von ca. 83 %, den mit Abstand häufigsten Subtyp dar und wird daher bei der Beurteilung anderer Varianten meist zum Vergleich herangezogen. Patienten mit papillärem NZK zeigen im Vergleich zu Patienten mit klarzelligem Subtyp dagegen in der Regel seltener fortgeschrittene Tumorstadien und eine Fernmetastasierung sowie ein geringeres CSS. Dieser positive Einfluss findet sich jedoch, wenn überhaupt, nur im organbegrenzten Tumorstadium und ist letztlich noch nicht abschließend bestätigt. In fortgeschrittenen Tumorstadien zeigte sich der papilläre Subtyp sogar als negativer Prognostikator für das Überleben [34]. Auch Patienten mit chromophobem Subtyp scheinen gegenüber dem klarzelligen NZK einen Vorteil in Bezug auf das CSS aufzuweisen. Ebenso wird für das chromophobe NZK im Vergleich zum papillären Sybtyp eine günstigere Prognose diskutiert. Im Gegensatz dazu wird für das Sammelrohrkarzinom sowie das unklassifizierte NZK eine schlechtere Prognose diskutiert [35].

1.5 Einfluss des Geschlechts auf das Überleben von Patienten mit NZK

Nahezu alle Studien, die bisher zu dem Thema geschlechtsspezifische Unterschiede bei Patienten mit NZK durchgeführt wurden, kamen zu dem Ergebnis, dass das weibliche Geschlecht mit günstigeren Tumoreigenschaften assoziiert ist [36]. So zeigten sich Frauen mit NZK in den publizierten Studien meist in fortgeschrittenem Alter bei Erstdiagnose mit einem günstigeren T-Stadium und seltener mit Metastasen zum Diagnosezeitpunkt im Vergleich zu männlichen Patienten [37,38,39]. Abbildung 2 zeigt die Verteilung aus den Jahren 2009 und 2010. Weiterhin konnten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung histologischer Subtypen beobachtet werden. Bei weiblichen Patienten wurde häufiger der chromophile Subtyp diagnostiziert, während bei Männern eine Assoziation zum papillären NZK gezeigt werden konnte [40]. Einige Studien konnten auch insgesamt bessere Überlebensraten für weibliche Patienten feststellen, andere bestätigten dies jedoch nicht [37,38,40]. Wenngleich sämtliche Studien, die sich mit diesem Thema befasst haben, geschlechtsspezifische Unterschiede bei Patienten mit NZK nachweisen konnten, gelang es bisher jedoch nicht, das Geschlecht als unabhängigen prognostischen Marker zu belegen, was u.a. auf unzureichenden Daten aus großen konsekutiven Fallserien und Anwendung überwiegend univariater statistischer Modelle beruht [36].

Abb. 2: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht (oben: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; unten: nur gültige Werte) [2]



1.6 Ziel der vorliegenden Arbeit

Das NZK stellt mit zwei bis drei Prozent eine relativ häufige Tumorerkrankung im Erwachsenenalter dar. Eine Einteilungsmöglichkeit liegt in der Heidelberg-Klassifikation anhand des histopathologischen Subtyps. Hierbei werden mit dem klarzelligen, papillären, chromophoben, Ductus-Belliini und unklassifizierten NZK fünf verschiedene Subtypen unterschieden. Das klarzellige NZK stellt mit ca. 83 % den weitaus häufigsten Subtypen dar, durch diese Überrepräsentation ist eine Vielzahl der Studienergebnisse hinsichtlich des prognostischen Langzeitverlaufs ausschließlich für das klarzellige NZK gültig. Das chromophobe NZK trat in der Mehrzahl der publizierten Nephrektomieserien mit einer Häufigkeit von etwa fünf Prozent auf und repräsentiert somit den dritthäufigsten Subtypen. Aufgrund dieses relativ seltenen Vorkommens wurden bislang nur wenige Studien zu diesem Subtypen und lediglich eine mit mehr als 200 Patienten mit chromophobem Subtyp publiziert, welche sich sowohl mit klinischen und histopathologischen Merkmalen als auch Besonderheiten hinsichtlich des Verlaufs und Überlebens beschäftigten. Hinzu kommt, dass diese Studien aufgrund eingeschränkter Fallzahlen in der Regel keine multivariaten prognostischen Modelle anwenden konnten und die Ergebnisinterpretation folglich fraglich bleibt.

Ähnlich verhält es sich mit der Analyse der geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der genannten Kriterien. Denn keine der bisher zu diesem Thema veröffentlichten Studien konnte den Einfluss des Geschlechts auf die prädiktive Genauigkeit klinisch relevanter Nomogramme weiterentwickeln. Darüber hinaus zeigten Kunath et al. in einer systematischen retrospektiven Literaturrecherche, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der allgemeinen onkologischen sowie auch uro-onkologischen Forschung eine stetig wachsende Rolle einnehmen [41].

Aus diesen Gründen und den insgesamt widersprüchlichen Ergebnissen in der Literatur besteht weiterhin Forschungsbedarf hinsichtlich der unabhängigen Prognose des histopathologischen Subtyps und des Geschlechts. Die Ziele der vorliegenden Arbeit bestehen daher zum einen in der Evaluation sowohl von Inzidenz, klinischen und histopathologischen Merkmalen als auch des onkologischen Langzeitverlaufs von Patienten mit chromophobem im Vergleich zum klarzelligen NZK. Weiterhin sollen die geschlechtsspezifischen Unterschiede, insbesondere

hinsichtlich klinisch-pathologischer Merkmale analysiert werden, um den prognostischen Einfluss des Geschlechts bei Patienten mit NZK besser einschätzen zu können. Die Basis für die jeweils durchgeführten Untersuchungen bildete eine große multizentrische Datenbank mit 6316 Patienten mit operativ therapiertem NZK (CORONA; Collaborative Research On Renal Neoplasms Association) [20,36].

2. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Datenanalyse von konsekutiven Patienten mit NZK dar, die im Untersuchungszeitraum von 1992 bis 2010 an insgesamt 12 Zentren in Deutschland, Europa und den USA operativ therapiert wurden [20,36].

2.1 Patientenpopulation und Datenerfassung

Die klinischen und histopathologischen Daten von insgesamt 6316 am NZK erkrankten Patienten, welche sich einer partiellen oder totalen Nephrektomie unterzogen, wurden retrospektiv in einer Datenbank zusammengefasst. Die Erfassung dieser Daten wurde mithilfe von 12 Kliniken, die allesamt Teil des CORONA (Collaborative Research on Renal Neoplasms Association)-Projektes sind, ermöglicht. Von diesem Patientenkollektiv wurden im Vorfeld 82 Patienten ausgeschlossen, da diese ein simultan aufgetretenes beidseitiges NZK aufwiesen, um einen Bias hinsichtlich des Einschlusses von Patienten mit einer simultanen Metastasierung in die kontralaterale Niere zu vermeiden [20,36]. Somit ergab sich für das Patientenkollektiv zur Ermittlung des Einflusses des Geschlechts eine Patientenzahl von 6234 Teilnehmern [36]. Hinsichtlich des Kollektivs zur Analyse des histologischen Subtyps wurden aus den 6234 Patienten jene mit klarzelligem NZK (4994 Patienten) sowie jene mit chromophobem NZK (259 Patienten) extrahiert und in einer eigenen Datenbank erfasst [20].

In sämtlichen Kliniken wurde eine präoperative Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt. Diese beinhaltete neben der regulär durchgeführten Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Abdomens und einer Bildgebung des Thorax (Röntgen in 2 Ebenen oder CT/MRT) auch eine Knochenszintigraphie sowie ein CT des Schädels, sofern diese durch klinische Symptome indiziert waren oder ein bereits lokal fortgeschrittenes NZK vorlag. Als Therapie erhielten die Patienten ausschließlich die operative Versorgung; eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung wurde nicht durchgeführt.

Folgende klinische Daten wurden erhoben:

- Datum der Operation
- Patientenalter zum Zeitpunkt des Eingriffs
- Geschlecht
- Art der Operation (radikale oder partielle Nephrektomie)
- Umfang der Operation (regionale Lymphknotenentfernung)
- die das NZK betreffende Seite
- Fuhrman-Grading
- Histopathologischer Subtyp
- Tumorgroße und Stadium
- Vorhandensein von Fernmetastasen
- Dauer des Follow-up

Zu berücksichtigen ist, dass sich die Indikation zur Durchführung einer NSS während des Beobachtungszeitraumes geändert hat. Des Weiteren ist die Indikationsstellung zur simultanen Adrenalektomie sowie zur regionären Lymphknotenentfernung nicht nur von individuellen Eigenschaften des Patienten, sondern auch von der spezifischen Entscheidung des Operators abhängig. Sämtliche Tumorpräparate wurden in allen teilnehmenden Institutionen gemäß den etablierten pathologischen Standardverfahren bearbeitet sowie durch einen erfahrenen Uropathologen geprüft. Daneben erfolgten im Erfassungszeitraum auch eine Änderung der Heidelberg-Klassifikation und eine Reevaluation des pathologischen Tumorstadiums entsprechend der TNM-Klassifikation von 2009. Diesbezüglich erfolgte jedoch für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Anpassung des Tumorstadiums an die aktuell gültige TNM-Klassifikation. Um den Grad der Differenzierung bzw. Entdifferenzierung des Tumors zu bestimmen, wurde das Fuhrman-Grading herangezogen. Eine zentrale histopathologische Begutachtung war bei der vorliegenden Arbeit aufgrund der hohen Patientenzahl und der Vielzahl der Zentren nicht umsetzbar [20,36].

2.2 Onkologische Nachsorge und Follow-up-Erhebung

Die Nachsorge wurde zentrenindividuell, jedoch stets basierend auf den aktuellen Leitlinienempfehlungen durchgeführt. Beim Auftreten eines Tumorrezidivs oder einer Progression wurden verschiedene Therapiemaßnahmen wie beispielsweise eine Metastasenresektion, palliative Strahlentherapie sowie medikamentöse Therapie oder Schmerztherapie angewandt. Das Datum des Todes und die Todesursache (karzinomabhängig oder -unabhängig) wurden mithilfe der Informationen der Sterbeurkunde, der Krebs- und Sterberegister sowie der behandelnden Ärzte und weiterbehandelnden Hausärzte festgestellt. Im Falle eines karzinomabhängigen Todes waren in der onkologischen Nachsorge zuvor regulär eine Progression des Tumors bzw. symptomatische disseminierte Metastasen nachgewiesen worden. Die der hier vorgestellten Analysen zugrundeliegende Datenbank wurde zuletzt im Juni 2012 aktualisiert. Bei den zum Zeitpunkt des letzten Nachsorgetermins noch lebenden Patienten belief sich das mediane Follow-up, beginnend mit dem Datum der operativen Therapie, auf 59 Monate. Die Endpunkte der Studie werden durch das karzinomspezifische sowie das Gesamtüberleben (OS) repräsentiert [20,36].

2.3 Statistische Analysen zur Evaluation prognostisch relevanter klinischer und histopathologischer Parameter

2.3.1 Erfassung des geschlechtsabhängigen Einflusses auf karzinomspezifische Mortalität und Gesamtmortalität

Für die Analyse des Einflusses des Geschlechts auf das Überleben der Patienten mit NZK wurden relevante klinische und pathologische Faktoren hinsichtlich ihres Vorhandenseins und ihrer Verteilung bei männlichen und weiblichen Patienten miteinander verglichen. Kontinuierlich verteilte Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit Interquartilspanne (IQR) angegeben. Für nicht normalverteilte Variablen wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Tests angewandt. Die Verteilung sämtlicher kategorialer Variablen der vorliegenden Arbeit wurde mithilfe des Fisher's Exakt-Tests (2x2) und des Pearson Chi²-Tests (> 2x2) verglichen. Die Überlebensraten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Log-rank-Test dient der Bewertung von Unterschieden im Überleben zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Zur Beurteilung des Einflusses verschiedener Parameter auf die karzinomspezifische sowie die Gesamtmortalität wurden univariate und multivariate Analysen, unter Nutzung der Cox-Regressionsmodelle, durchgeführt. Für sämtliche Cox-Modelle dieser Arbeit wurde zuvor, unter Verwendung des Grambsch-Therneau-Tests, die Voraussetzung des proportionalen Ereignisrisikos über die Zeit geprüft. Der klinische Einfluss des Geschlechts in multivariaten Modellen wurde mittels ROC-Analyse ermittelt. Des Weiteren wurde die Abschätzung der c-Indizes (AUC-Werte; Area under the Curve) zur Beurteilung der prädiktiven Genauigkeit gemäß Harrell durchgeführt. In diesem Zusammenhang repräsentiert ein c-Index von 1,0 Fehlerfreiheit und ein Wert von 0,5 bedeutet, dass keine prädiktive Unterscheidung der Modelle möglich ist. Die c-Indizes werden mithilfe des Mantel-Haenszel Tests verglichen und die sich ändernde Abweichung des c-Index infolge des Einschlusses des Faktors Geschlecht in multivariate Modelle wurde analysiert [36].

2.3.2 Erfassung des prognostischen Einflusses des histologischen Subtyps bei klarzelligem und chromphobem NZK

Wie unter 2.3.1 bereits für den Parameter Geschlecht aufgeführt, wurden auch zur Analyse des prognostischen Einflusses des histologischen Subtyps kontinuierliche und nicht normalverteilte Variablen als Median und IQR aufgeführt. Um deren Verteilung bei Patienten mit klarzelligem und chromphobem NZK unterscheiden zu können, wurde der Whitney-U-Test angewandt. Die Schätzung des karzinomspezifischen sowie des Gesamtüberlebens (CSS und OS) wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode vorgenommen. Unter Verwendung des Log-rank-Tests konnten die Überlebensunterschiede zwischen klarzelligem und chromphobem Subtyp untersucht werden. Um den unabhängigen Einfluss klinischer und histopathologischer Merkmale auf die beiden Überlebensendpunkte aufzuzeigen, wurden multivariate Cox-Regressionsmodelle erstellt. Des Weiteren wurden die Kriterien pT- und pN-Stadium, Grading sowie der Operationszeitpunkt dichotomisiert integriert, um einer Überanpassung (sog. „Overfitting“) der Cox-Modelle entgegenzuwirken. Darüber hinaus wurden separate Cox-Modelle ausschließlich für Patienten mit chromphobem NZK erstellt. Für diese Modelle mussten Informationen zum pN- und M-Status kombiniert (pN+ und/oder M1 versus pN0/x und M0) und das Modell von, bezüglich ihres prognostischen Einflusses, irrelevanten Kriterien bereinigt werden, um ein Overfitting des Modells zu verhindern. Die Vorhersagegenauigkeit der Cox-Modelle wurde unter Verwendung der Harrell-Methode festgelegt. Hierbei repräsentiert ein c-Index von 0,5 die Genauigkeit eines Münzwurfes, während ein Wert von 1 einer optimalen Differenzierung entspricht [20].

2.3.3 Interne Validität

Die interne Validität der Cox Modelle wurde anhand von 1000 Stichproben unter Verwendung der Bootstrap-Technik überprüft. Hierbei ergab sich eine Abweichung des finalen Regressionskoeffizienten, welcher als Slope-Index berechnet wurde. Dieser stellt den Betrag der Überschätzung dar. Im Allgemeinen liegt der Slope-Index zwischen null und eins, wobei der Wert eins eine Überschätzung ausschließt [20,36].

2.3.4 Datenanalyse

Die Analyse der Daten wurde unter Verwendung des R-Statistical Package (v.2.12.2) und SPSS 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die aufgeführten p-Werte sind stets zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde bei 5%, entsprechend $p \leq 0,05$ angesetzt [20,36].

3. Ergebnisse

3.1 Einfluss des Geschlechtes auf Verteilung und Ausprägung tumorbezogener und klinischer Kriterien und prognostischer Einfluss auf Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität

3.1.1 Deskriptive Darstellung der Studienkohorte und der Baselinecharakteristika

Die Studiengruppe umfasste 6234 Patienten mit NZK. 3751 (60,2 %) der Teilnehmer sind männlichen und 2483 (39,8 %) weiblichen Geschlechts. Baselinekriterien und ihre Verteilung zwischen den Geschlechtern sind in Tabelle 8 dargestellt. Im Vergleich zum weiblichen Geschlecht waren die männlichen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikant jünger (62 vs. 64,8 Jahre) und wurden, trotz einer vergleichbaren medianen Tumorgroße, signifikant häufiger nierenerhaltend operiert (21,7 % vs. 18,4 %). Weibliche Patienten erkrankten signifikant häufiger an einem klarzelligen (82,4 % vs. 78,6 %) oder chromophoben NZK (5,2 % vs. 3,5 %), wohingegen bei männlichen Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit ein papilläres NZK diagnostiziert wurde (15,2 % vs. 9,7 %). Hinsichtlich des pT-Stadiums sowie des pN-Stadiums konnten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden, wenngleich beim männlichen Geschlecht mit einer höheren Frequenz Tumoren im Stadium T3 bis T4 sowie Fernmetastasen auftraten.

Tab. 8: Beschreibende Merkmale von 6234 mit radikaler Nephrektomie oder NSS therapierten Patienten mit NZK gemäß des Geschlechts

| Variable | Total (n=6234) | Männlich (n=3751; 60,2 %) | Weiblich (n=2483; 39,8 %) | p |
|--|------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| Alter bei OP, Jahre; Median (IQR) | 63,0 (54,6-70,4) | 62,0 (54,0-69,3) | 64,8 (55,5-71,7) | <0,001 |
| Jahr der OP | | | | 0,014 (dichotomisiert: 1992–2002 und 2003–2010 mit p=0,015) |
| 1992–1996 | 1583 (25,4 %) | 899 (24,0 %) | 684 (27,5 %) | |
| 1997–2002 | 1532 (24,6 %) | 928 (24,7 %) | 604 (24,3 %) | |
| 2003–2006 | 1970 (31,6 %) | 1218 (32,5 %) | 752 (30,3 %) | |
| 2007–2010 | 1149 (18,4 %) | 706 (18,8 %) | 443 (17,8 %) | |
| Art der OP | | | | 0,002 |
| Radikale Nephrektomie | 4963 (79,6 %) | 2937 (78,3 %) | 2026 (81,6 %) | |
| Partielle Nephrektomie | 1271 (20,4 %) | 814 (21,7 %) | 457 (18,4 %) | |
| Seite des NZK | | | | 0,569 |
| rechts | 3139 (50,4 %) | 1900 (50,7 %) | 1239 (49,9 %) | |
| links | 3095 (49,6 %) | 1851 (49,3 %) | 1244 (50,1 %) | |
| Histologischer Subtyp des NZK | | | | <0,001 |
| Klarzelliges NZK | 4994 (80,1 %) | 2949 (78,6 %) | 2045 (82,4 %) | |
| Nicht-klarzelliges NZK | 1240 (19,9 %) | 802 (21,4 %) | 438 (17,6 %) | |
| Tumorgroße, cm; Median (IQR) | 4,7 (3,0–7,0) | 4,7 (3,0–7,0) | 5,0 (3,0–7,0) | 0,492 |
| Fuhrman Grading | | | | <0,001 |
| G1–2 | 4934 (79,1 %) | 2894 (77,2 %) | 2040 (82,2 %) | |
| G3–4 | 1300 (20,9 %) | 857 (22,8 %) | 443 (17,8 %) | |
| pT-Stadium | | | | 0,243 |
| pT1–2 | 4419 (70,9 %) | 2638 (70,3 %) | 1781 (71,7 %) | |
| pT3–4 | 1815 (29,1 %) | 1113 (29,7 %) | 702 (28,3 %) | |

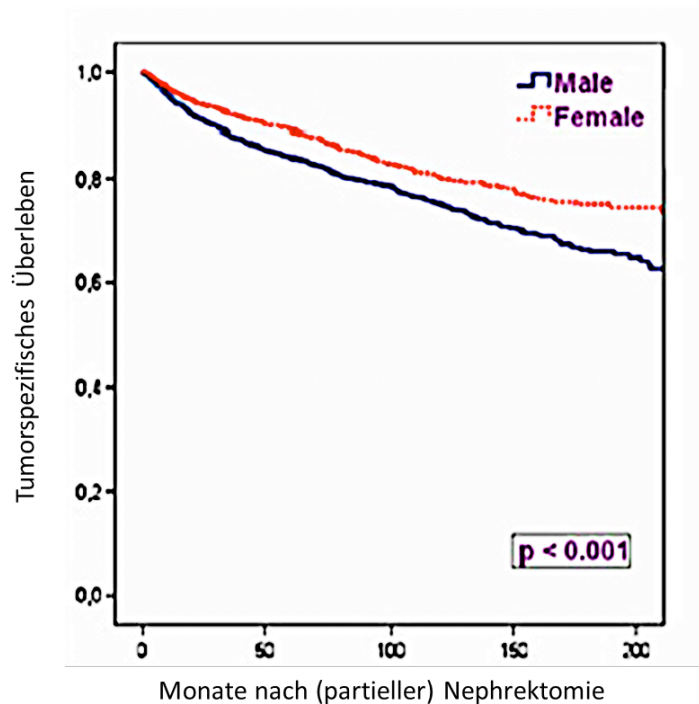
| | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| pN-Stadium | | | | 0,302 |
| pN0/x | 6006 (96,3 %) | 3606 (96,1 %) | 2400 (96,7 %) | |
| pN1–2 | 228 (3,7 %) | 145 (3,9 %) | 83 (3,3 %) | |
| M-Stadium | | | | 0,007 |
| M0 | 5806 (93,1 %) | 3467 (92,4 %) | 2339 (94,2 %) | |
| M1 | 428 (6,9 %) | 284 (7,6 %) | 144 (5,8 %) | |
| Follow-up, Mo; Median (IQR) | 59,0 (29,7- 106,0) | 57,0 (28,4- 102,6) | 61,5 (31,4- 108,9) | 0,002* |
| <i>Weitere Analysen</i> | | | | |
| Altersgruppen, Jahre | | | | |
| Unter 40 | 261 (4,2 %) | 150 (4,0 %) | 111 (4,5 %) | 0,366 |
| 40–49 | 674 (10,8 %) | 445 (11,9 %) | 229 (9,2 %) | 0,001 |
| 50–59 | 1530 (24,5 %) | 1004 (26,8 %) | 526 (21,2 %) | <0,001 |
| 60–69 | 2102 (33,7 %) | 1272 (33,9 %) | 830 (33,4 %) | 0,702 |
| 70–79 | 1426 (22,9 %) | 759 (20,2 %) | 667 (26,9 %) | <0,001 |
| Über 80 | 241 (3,9 %) | 121 (3,2 %) | 120 (4,8 %) | 0,002 |
| Histologische Subtypen | | | | |
| Klarzelliges NZK | 4994 (80,1 %) | 2949 (78,6 %) | 2045 (82,4 %) | <0,001 |
| Papilläres NZK | 812 (13,0 %) | 571 (15,2 %) | 241 (9,7 %) | <0,001 |
| Chromophobes NZK | 259 (4,2 %) | 130 (3,5 %) | 129 (5,2 %) | 0,001 |
| Andere Subtypen | 169 (2,7 %) | 101 (2,7 %) | 68 (2,7 %) | 0,937 |
| pT-Stadium | | | | |
| pT1a | 2397 (38,5 %) | 1441 (38,4 %) | 956 (38,5 %) | 0,958 |
| pT1b | 1469 (23,6 %) | 874 (23,3 %) | 595 (24,0 %) | 0,563 |
| pT2a | 409 (6,6 %) | 229 (6,1 %) | 180 (7,2 %) | 0,076 |
| pT2b | 144 (2,3 %) | 94 (2,5 %) | 50 (2,0 %) | 0,228 |
| pT3a | 1100 (17,6 %) | 668 (17,8 %) | 432 (17,4 %) | 0,684 |
| pT3b-c | 636 (10,2 %) | 389 (10,3 %) | 247 (9,9 %) | 0,608 |
| pT4 | 79 (1,3 %) | 56 (1,5 %) | 23 (0,9 %) | 0,064 |
| pN-Stadium | | | | |
| pN0 | 1906 (30,6 %) | 1170 (31,2 %) | 736 (29,6 %) | 0,197 |
| pN1 | 113 (1,8 %) | 69 (1,8 %) | 44 (1,8 %) | 0,923 |

| | | | | |
|-----|---------------|---------------|---------------|-------|
| pN2 | 115 (1,8 %) | 76 (2,0 %) | 39 (1,6 %) | 0,212 |
| pNx | 4100 (65,8 %) | 2436 (64,9 %) | 1664 (67,0 %) | 0,096 |

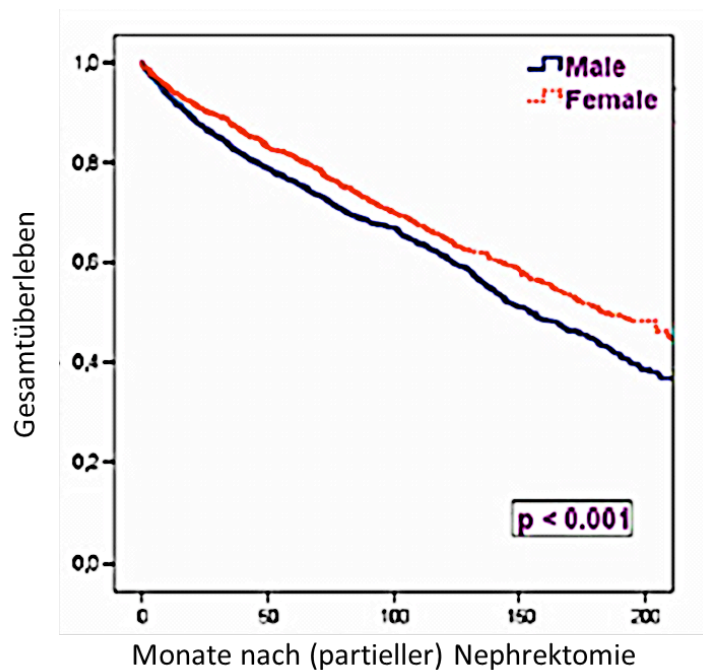
3.1.2 Prognostischer Einfluss des Parameters Geschlecht auf Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität

Bei Patienten die bis zum Endpunkt der Studie überlebt hatten, betrug das mediane Follow-up 59 Monate (IQR: 30-106 Monate, Mittelwert 73,4 Monate). Das CSS der gesamten Studienpopulation betrug nach einem Jahr 96 %, nach drei Jahren 89 %, nach fünf Jahren 86 % und nach zehn Jahren 77 %. Für das OS ergaben sich für diese Zeitpunkte die folgenden Werte: 93 %, 84 %, 78 % und 63 %. Die Wahrscheinlichkeit für das CSS nach fünf bzw. zehn Jahren liegt für die männlichen Patienten bei 84 % und 75 %, während sie für das weibliche Geschlecht 89 % und 80% beträgt. Die dazugehörigen Werte für das OS nach fünf bzw. zehn Jahren betrugen für Männer 76 % und 61 % bzw. für Frauen 81 % und 65 %. Beide Überlebensraten sind mittels Kaplan-Meier-Methode graphisch dargestellt (siehe Abbildung 3 A und B).

Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven für das tumorspezifische Überleben (A) und das Gesamtüberleben (B) für 6234 chirurgisch therapierte Patienten mit NZK (geschichtet nach dem Geschlecht; männlich, n=3751; weiblich, n=2483), die Anzahl der Risikopatienten ist jeweils unter der Graphik aufgeführt



| Anzahl Risikopatienten /kumulativer Ereignisse | 0 Monate | 50 Monate | 100 Monate | 150 Monate | 200 Monate |
|---|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| männlich | 3751/0 | 1892/451 | 904/567 | 310/631 | 100/648 |
| weiblich | 2483/0 | 1382/208 | 668/288 | 312/316 | 119/328 |



| Anzahl Risikopatienten /kumulativer Ereignisse | 0 Monate | 50 Monate | 100 Monate | 150 Monate | 200 Monate |
|---|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| männlich | 3751/0 | 1892/682 | 904/905 | 310/1054 | 100/1105 |
| weiblich | 2483/0 | 1382/360 | 668/523 | 312/606 | 119/647 |

Auf der Grundlage der Ergebnisse der multivariaten Datenanalyse konnte nachgewiesen werden, dass sowohl das M-Stadium, pT- und pN-Stadium, das nukleäre Grading, Art und Jahr der Operation, der histologische Subtyp, das Alter und auch das Geschlecht (HR 0,75; $p < 0,001$) einen unabhängigen Einfluss auf das CSS der Patienten mit NZK haben. Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt. Darüber hinaus bestätigt die vorliegende Arbeit die unabhängige prognostische Aussagefähigkeit des Parameters Geschlecht für den Endpunkt OS. Es konnte gezeigt werden, dass, nach Adjustierung mit weiteren Kovariablen, die Gesamtsterblichkeit des weiblichen Geschlechts um 20% niedriger lag als die der männlichen Patienten (HR 0,80; $p < 0,001$). Entsprechend der internen Validierung mittels Bootstrap-Analyse betrugen die Slope-Indizes des Geschlechts für die multivariaten Modelle mit den Endpunkten CSS und OS 0,990 und 0,987. Der Wert der *Area under the curve* (AUC) des multivariaten Modells für das krankheitsspezifische Überleben unter Einbeziehung

des Geschlechts betrug 0,870. Wurde der Faktor Geschlecht als Parameter aus dem Modell entfernt, reduzierte sich dieser Wert auf 0,868. Somit steigt die prädiktive Genauigkeit des Modells marginal und nicht signifikant um 0,2 % ($p=0,628$) an, wenn der Parameter Geschlecht in die Analyse einbezogen wird. Die entsprechenden AUC-Werte für die Analyse des OS liegen bei 0,777 und 0,775, wobei wiederum ein nicht signifikanter Anstieg der prädiktiven Genauigkeit von 0,2 % ($p=0,522$) zu verzeichnen ist. Betrachtet man das multivariate Cox-Modell ausschließlich unter Einbeziehung der M0-Patienten, sowie sämtlicher weiterer Parameter der Tabelle 10, so bleibt der unabhängige Einfluss des Geschlechts sowohl auf das CSS (HR 0,76; 95 % CI: 0,65-0,89; $p=0,001$) als auch auf das CSS bestehen (HR 0,80; 95 % CI: 0,72-0,89; $p<0,001$). Der unabhängige Einfluss des Geschlechts auf CSS und OS bestätigt sich auch, wenn man lediglich Patienten mit klarzelligem NZK inkludiert (DSS: HR 0,74; 95 % CI: 0,64-0,86; $p<0,001$; OS: HR 0,78; 95 % CI: 0,70-0,87; $p<0,001$).

Tab. 9: Univariate und multivariate Analysen für die karzinomspezifische Mortalität

| Parameter | Univariates Regressionsmodell HR (95 % CI), p-Wert | Multivariates Regressionsmodell HR (95 % CI), p-Wert |
|---|--|--|
| Alter, in Jahren | 1,02 (1,01–1,02); $<0,001$ | 1,02 (1,01–1,03); $<0,001$ |
| Weiblich (ref.: männlich) | 0,70 (0,61–0,80); $<0,001$ | 0,75 (0,65–0,85); $<0,001$ |
| Jahr der OP (4 Gruppen) | 0,91 (0,84–0,97); 0,007 | 0,87 (0,81–0,94); $<0,001$ |
| NZK links (ref.: rechts) | 1,11 (0,98–1,26); 0,102 | 1,00 (0,88–1,14); 0,963 |
| Partielle Nephrektomie (ref.: radikale) | 0,17 (0,12–0,25); $<0,001$ | 0,52 (0,36–0,76); 0,001 |
| Nicht-klarzelliges NZK (ref.: klarzelliges) | 0,99 (0,85–1,17); 0,955 | 0,81 (0,69–0,96); 0,013 |
| Tumorgroße in cm | 1,19 (1,18–1,21); $<0,001$ | 1,07 (1,05–1,09); $<0,001$ |
| pT3–4 (ref.: \leq pT2) | 4,51 (3,96–5,14); $<0,001$ | 2,07 (1,80–2,39); $<0,001$ |
| pN1–2-Stadium (ref.: pN0/pNx) | 12,29 (10,39–14,54); $<0,001$ | 3,04 (2,0–3,68); $<0,001$ |
| M1 (ref.: M0) | 13,32 (11,57–15,34); $<0,001$ | 4,72 (4,01–5,55); $<0,001$ |
| Fuhrman-Grading 3–4 (ref.: Grading 1–2) | 5,63 (4,97–6,39); $<0,001$ | 2,73 (2,38–3,15); $<0,001$ |

Tab. 10: Univariate und multivariate Analysen für die Gesamtmortalität

| Parameter | Univariates Regressionsmodell HR (95 % CI), p-Wert | Multivariates Regressionsmodell HR (95 % CI), p-Wert |
|--|---|---|
| Alter, in Jahren | 1,04 (1,03–1,04); <0,001 | 1,04 (1,04–1,05); <0,001 |
| Weiblich (ref.: männlich) | 0,80 (0,73–0,88); <0,001 | 0,80 (0,72–0,88); <0,001 |
| Jahr der OP (4 Gruppen) | 0,97 (0,92–1,02); 0,240 | 0,94 (0,89–0,99); 0,033 |
| NZK links (ref.: rechts) | 1,06 (0,97–1,17); 0,189 | 0,99 (0,90–1,09); 0,855 |
| Partielle Nephrektomie (ref.: radikale) | 0,46 (0,38–0,55); <0,001 | 0,89 (0,73–1,07); 0,210 |
| Nicht-klazelliges NZK (ref.: klarzelliges) | 1,09 (0,97–1,22); 0,146 | 0,99 (0,88–1,11); 0,859 |
| Tumorgröße in cm | 1,13 (1,12–1,14); <0,001 | 1,05 (1,04–1,07); <0,001 |
| pT3–4 (ref.: ≤pT2) | 2,49 (2,27–2,73); <0,001 | 1,53 (1,38–1,69); <0,001 |
| pN1–2 stage (ref.: pN0/pNx) | 7,16 (6,12–8,37); <0,001 | 2,44 (2,05–2,91); <0,001 |
| M1 (ref.: M0) | 7,29 (6,44–8,27); <0,001 | 3,83 (3,32–4,42); <0,001 |
| Fuhrman-Grading 3–4 (ref.: Grading 1–2) | 3,02 (2,74–3,33); <0,001 | 1,90 (1,70–2,12); <0,001 |

3.2 Einfluss des histologischen Subtyps auf Verteilung und Ausprägung tumorbezogener und klinischer Kriterien und prognostischer Einfluss auf Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität

3.2.1 Deskriptive Darstellung der Studienkohorte und der Baselinecharakteristika

Die Verteilung der Kriterien von Patienten mit chromophobem NZK im Vergleich zum klarzelligen Subtyp der vorliegenden Arbeit ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tab. 11: Deskriptive Darstellung der Studienkriterien bei 5253 Patienten mit operiertem NZK anhand der Unterteilung des histologischen Subtyps (chromophobes NZK versus klarzelliges NZK)

| Variable | Gesamt (n=5253) | chNZK (n=259) | kNZK (n=4994) | P |
|---------------------------------------|--------------------|------------------|------------------|---------|
| Alter (Jahre), Median (IQR) | 63,0 (54,4-70,4) | 60,0 (48,6-67,9) | 63,2 (54,7-70,6) | p<0,001 |
| Weibliches Geschlecht | 2174 (41,4 %) | 129 (49,8 %) | 2045 (40,9 %) | p=0,005 |
| Zeitraum der Operation | | | | p=0,085 |
| 1992 – 2002 | 2632 (50,1 %) | 116 (44,8 %) | 2516 (50,4%) | |
| 2003 – 2010 | 2621 (49,9 %) | 143 (55,2 %) | 2478 (49,6 %) | |
| Organerhaltende Operation (PN) | 1005 (19,1 %) | 49 (18,9 %) | 956 (19,1 %) | p=1,000 |
| Seite des NZKs | | | | p=0,611 |
| Rechts | 2658 (50,6 %) | 127 (49,0 %) | 2531 (50,7 %) | |
| Links | 2595 (49,4 %) | 132 (51,0 %) | 2463 (49,3 %) | |
| Tumorgroße (cm), Median (IQR) | 5,0 (3,2-7,0) | 5,0 (3,5-7,5) | 4,9 (3,1-7,0) | p=0,081 |

| | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| Fuhrman-Grading | | | | p=0,064 |
| G1 | 1019 (19,4 %) | 38 (14,7 %) | 981 (19,6 %) | |
| G2 | 3180 (60,5 %) | 169 (65,3 %) | 3011 (60,3 %) | |
| G3 | 933 (17,8 %) | 50 (19,3 %) | 883 (17,7 %) | |
| G4 | 121 (2,3 %) | 2 (0,8 %) | 119 (2,4 %) | |
| pT-Stadium | | | | p=0,010 |
| pT1a | 1970 (37,5 %) | 87 (33,6 %) | 1883 (37,7 %) | [p=0,047 für dicho- tome Untertei- lung ≤pT2 vs. ≥pT3] |
| pT1b | 1250 (23,8 %) | 76 (29,3 %) | 1174 (23,5 %) | |
| pT2a | 332 (6,3 %) | 20 (7,7 %) | 312 (6,2 %) | |
| pT2b | 113 (2,2 %) | 12 (4,6 %) | 101 (2,0 %) | |
| pT3a | 949 (18,1 %) | 44 (17,0 %) | 905 (18,1 %) | |
| pT3b/c | 577 (11,0 %) | 19 (7,3 %) | 558 (11,2 %) | |
| pT4 | 62 (1,2 %) | 1 (0,4 %) | 61 (1,2 %) | |
| Lymphknotenfiliae (pN1-2) | 153 (2,9 %) | 10 (3,9 %) | 143 (2,9 %) | p=0,341 |
| Fernmetastasen (M1) | 362 (6,9 %) | 9 (3,5 %) | 353 (7,1 %) | p=0,023 |
| rLKE erfolgt | 1794 (34,2 %) | 117 (45,2 %) | 1677 (33,6 %) | p<0,001 |
| Follow-up (Mo.), Median (IQR) | 58,8 (29,4- 106,4) | 56,3 (30,0- 103,8) | 58,9 (29,3- 106,7) | p=0,609 |

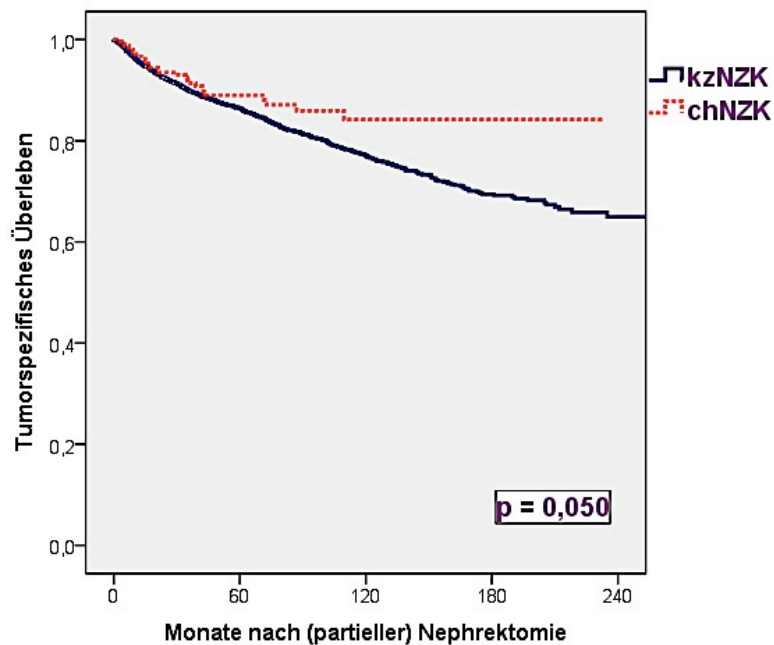
Hier zeigte sich, dass Patienten mit chromophobem NZK im Vergleich zum klarzelligen Subtyp ein signifikant jüngeres Alter bei Diagnosestellung (60 vs. 63,2 Jahre, $p<0,001$) aufweisen, häufiger weiblichen Geschlechts (50 % vs. 41 %; $p=0,005$) sind und häufiger eine regionäre Lymphknotenentfernung (45 % vs. 34 %; $p<0,001$) erhielten. Darüber hinaus zeigten sich bei diesen Patienten auch seltener simultane Fernmetastasen (3,5 % vs. 7,1 %; $p=0,023$). Patienten mit chromophobem NZK wiesen bei vergleichbarer Tumorgröße lediglich in 24,7 % Tumorstadien \geq pT3

auf, wohingegen die Wahrscheinlichkeit eines fortgeschrittenen Stadiums bei Patienten mit klarzelligem Subtypen bei 30,5 % lag ($p=0,047$). Insgesamt zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Subtypen hinsichtlich der Verteilung der Tumorstadien ($p=0,010$).

3.2.2 Prognostischer Einfluss des histologischen Subtyps auf Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität

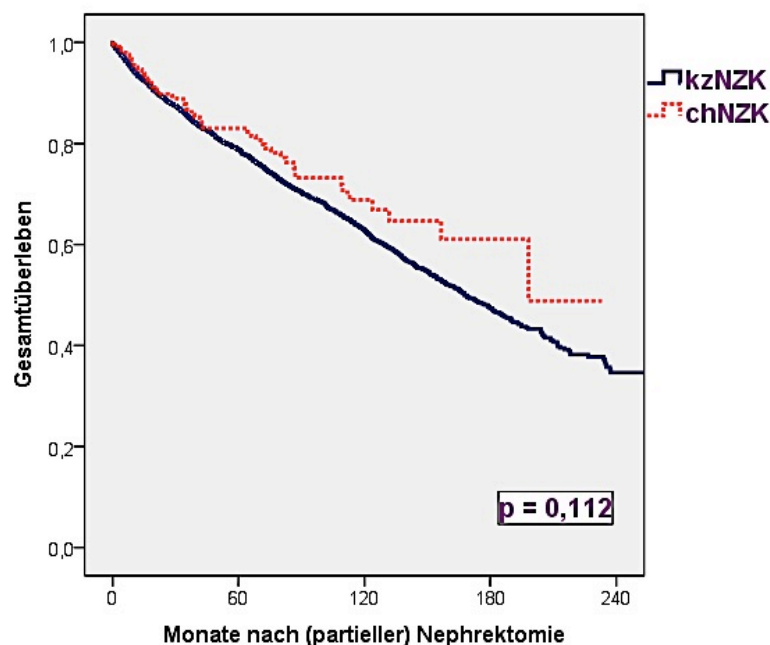
Neben den beschriebenen Unterschieden in den klinischen und pathologischen Kriterien hatten Patienten mit chromophobem NZK außerdem ein besseres CSS im Vergleich zu Patienten mit klarzelligem NZK. So beträgt das CSS für Patienten mit diesem Subtyps nach fünf und zehn Jahren 89 % und 84 %, wohingegen es bei Patienten mit klarzelligem Subtyp bei 86 % und 77 % liegt ($p=0,050$). Ähnlich verhält es sich mit den korrespondierenden OS-Raten, hier ergaben sich nach fünf bzw. zehn Jahren 83 % und 69 % für den chromophoben Subtypen sowie 79 % und 63 % für die Teilnehmer mit klarzelligem NZK. Auch für den Stellenwert des histologischen Subtyps wurden die Ergebnisse beider Überlebensendpunkte mittels Kaplan-Meier-Methode graphisch dargestellt (siehe Abbildungen 4 und 5).

Abb. 4: Kaplan-Meier-Analyse des karzinomspezifischen Überlebens von Patienten mit chromophobem NZK (chNZK, n=259) und klarzelligem Nierenzellkarzinom (kNZK, n=4994) nach chirurgischer Therapie



| Anzahl der Risikopatienten / Anzahl der kumulativen Ereignisse | 0 Monate | 60 Monate | 120 Monate | 180 Monate | 240 Monate |
|--|----------|-----------|------------|------------|------------|
| chNZK | 259/0 | 118/ 23 | 38/27 | 5/27 | 0/27 |
| kNZK | 4994/0 | 2299/550 | 915/ 726 | 294/ 785 | 63/ 795 |

Abb. 5: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens von Patienten mit chromophobem NZK (chNZK, n=259) und klarzelligem Nierenzellkarzinom (kNZK, n=4994) nach chirurgischer Therapie



| Anzahl der Risikopatienten / Anzahl der kumulativen Ereignisse | 0 Monate | 60 Monate | 120 Monate | 180 Monate | 240 Monate |
|--|----------|-----------|------------|------------|------------|
| chNZK | 259/0 | 118/37 | 38/51 | 5/54 | 0/55 |
| kNZK | 4994/0 | 2299/ 878 | 915/ 1217 | 294/ 1374 | 63/ 1420 |

Für die Merkmale Alter, Geschlecht, Tumordurchmesser, pT-Stadium, pN-Stadium, M-Stadium und nukleäres Grading konnte bezüglich der karzinomspezifischen sowie Gesamtmortalität in der multivariaten Cox-Analyse ein signifikant unabhängiger Einfluss auf beide Endpunkte aufgezeigt werden (siehe Tabelle 12). Die weiblichen Teilnehmer wiesen dabei eine im Vergleich zum männlichen Geschlecht um 25 % geringere karzinomspezifische Mortalität und eine um ebenfalls 22 % geringere Gesamtmortalität auf. Zu erwähnen ist weiterhin, dass bei Patienten mit einer NSS im Vergleich zur radikalen Nephrektomie eine geringere karzinomspezifische Mortalität

festgestellt werden konnte trotz erfolgter Adjustierung aller bekannter Risikofaktoren im multivariaten Cox-Modell. Dennoch ist in der Gesamtmortalität hinsichtlich des operativen Vorgehens kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (HR 0,88; $p=0,515$).

Tab. 12: Multivariate Analyse der karzinomspezifischen Mortalität für 5253 Patienten mit klarzelligem und chromophobem NZK nach operativer Therapie

| Variable | Karzinomspezifische Mortalität HR (95 %-KI), <i>P</i> |
|---|--|
| Alter (kontinuierlich), pro Jahr | 1,02 (1,02 – 1,03); $p<0,001$ |
| Weiblich (Referenz: männlich) | 0,75 (0,65 – 0,87); $p<0,001$ |
| ZR 2003-2010 (Referenz: 1992-2002) | 0,85 (0,72 – 1,01); $p=0,070$ |
| Linksseitiges NZK (Referenz: rechts) | 1,06 (0,93 – 1,22); $p=0,382$ |
| PN (Referenz: RN) | 0,62 (0,42 – 0,92); $p=0,019$ |
| Tumorgröße (kontinuierlich), pro cm | 1,09 (1,07 – 1,11); $p<0,001$ |
| pT3-4 (Referenz: \leqpT2) | 2,27 (1,95 – 2,65); $p<0,001$ |
| pN1-2 (Referenz: pN0/pNx) | 3,40 (2,66 – 4,35); $p<0,001$ |
| M1 (Referenz: M0) | 4,98 (4,17 – 5,95); $p<0,001$ |
| Grad 3-4 (Referenz: Grad 1-2) | 2,51 (2,15 – 2,93); $p<0,001$ |
| rLKE erfolgt (Referenz: pNx) | 1,07 (0,89 – 1,28); $p=0,467$ |
| chNZK (Referenz: kNZK) | 0,88 (0,60 – 1,29); $p=0,515$ |

Tab. 13: Multivariate Analyse der Gesamtmortalität für 5253 Patienten mit klarzelligem und chromophobem NZK nach operativer Therapie

| Variable | Gesamtmortalität, HR (95 %-KI), <i>P</i> |
|--------------------------------------|--|
| Alter (kontinuierlich), pro Jahr | 1,04 (1,04 – 1,05); <i>p</i> <0,001 |
| Weiblich (Referenz: männlich) | 0,78 (0,70 – 0,87); <i>p</i> <0,001 |
| ZR 2003-2010 (Referenz: 1992-2002) | 0,91 (0,80 – 1,04); <i>p</i> =0,182 |
| Linksseitiges NZK (Referenz: rechts) | 1,03 (0,93 – 1,14); <i>p</i> =0,599 |
| PN (Referenz: RN) | 0,99 (0,80 – 1,22); <i>p</i> =0,901 |
| Tumorgröße (kontinuierlich), pro cm | 1,07 (1,05 – 1,09); <i>p</i> <0,001 |
| pT3-4 (Referenz: ≤pT2) | 1,61 (1,44 – 1,80); <i>p</i> <0,001 |
| pN1-2 (Referenz: pN0/pNx) | 2,85 (2,28 – 3,56); <i>p</i> <0,001 |
| M1 (Referenz: M0) | 3,96 (3,39 – 4,63); <i>p</i> <0,001 |
| Grad 3-4 (Referenz: Grad 1-2) | 1,79 (1,59 – 2,02); <i>p</i> <0,001 |
| rLKE erfolgt (Referenz: pNx) | 1,10 (0,96 – 1,27); <i>p</i> =0,160 |
| chNZK (Referenz: kNZK) | 1,00 (0,76 – 1,31); <i>p</i> =0,998 |

Weiterhin wurde festgestellt, dass der histologische Subtyp in der multivariaten Cox-Analyse weder einen Einfluss auf die karzinomspezifische Mortalität (HR 0,88; *p*=0,515) noch auf die Gesamtmortalität (HR 1,00; *p*=0,998) ausübte. Die entsprechenden Slope-Indizes in den Cox-Modellen belaufen sich auf 0,84 für die karzinomspezifische Mortalität und 0,98 für die Gesamtmortalität. Die c-Indizes für die Cox-Modelle ergaben hinsichtlich der beiden Endpunkte karzinomspezifische Mortalität und Gesamtmortalität einen Wert von 0,86 (95 % CI: 0,85-0,87) sowie einen Wert von 0,77 (95 % CI: 0,76-0,78). Zur weiteren Analyse wurden schließlich auch separate Cox-Modelle ausschließlich für Patienten mit chromophobem NZK angefertigt, welche die Variablen Alter, Geschlecht, Jahr der Operation, Tumorgröße, pT-Stadium, nukleäres Grading, sowie den pN/M-Status enthielten. Sowohl für die karzinomspezifische Mortalität als auch für die Gesamtmortalität, also beide

Überlebensendpunkte, zeigten lediglich die pN/M-Kombinationsvariable, das nukleäre Grading und das Alter einen signifikanten Einfluss, wobei die p-Werte aller drei Faktoren für beide Überlebensendpunkte stets bei $<0,001$ lagen. Für das pT-Stadium und auch die Tumorgroße konnte hingegen für beide Endpunkte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Studienergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage

In Ergänzung zu anderen Studien, die sich in den vergangenen Jahren mit dem Einfluss des Geschlechts auf das Überleben von Patienten mit NZK befassten, konnten wir mit der vorliegenden Arbeit einige Ergebnisse bestätigen, andere dagegen widerlegen und eigene entscheidende, zuverlässige und somit wichtige Erkenntnisse generieren. Zunächst zeigte sich auch in unserer Studienpopulation ein wesentlich häufigeres Auftreten des NZK beim männlichen Geschlecht (60,2 % vs. 39,8 %) mit einem Verhältnis von 3 zu 2. Darüber hinaus wiesen die weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose, ein im Mittel um drei Jahre, signifikant höheres Lebensalter auf, womit wir die Ergebnisse von Schrader et al. bestätigen konnten [38]. Entgegen den Annahmen von Aron et al. ergaben sich für den maximalen Tumordurchmesser sowie die Verteilung der pathologischen T- und N-Stadien für beide Geschlechter ähnliche Werte [37]. Demgegenüber steht jedoch die Assoziation des weiblichen Geschlechts mit einem günstigeren nukleären Grading und dem selteneren Auftreten simultaner Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, welche sich sowohl in unseren Daten als auch in den Ergebnissen von Aron et. al widerspiegeln.

Weiterhin konnten wir auch bezüglich der therapeutischen Strategien Unterschiede verzeichnen. So wurde bei den weiblichen Patienten der von uns untersuchten Studienpopulation trotz vergleichbar häufig durchgeführter Lymphknotenentfernungen signifikant seltener eine NSS realisiert (18,4 % vs. 21,7 %; $p=0,002$). Entscheidend dafür könnten neben tumorbezogenen Merkmalen, welche zur Therapieentscheidung beitragen, auch das fortgeschrittene Alter der weiblichen Patienten zum Diagnosezeitpunkt sowie weitere, in dieser Studie nicht erfasste Kriterien sein. In Übereinstimmung mit anderen Studien wie beispielsweise Pierorazio et al., Schrader et al. und Rampersaud et al. wurden bei den weiblichen Patienten der vorliegenden Arbeit signifikant häufiger der klarzellige Subtyp (82,4 % vs. 78,6 %) und das chromophobe NZK (5,2 % vs. 3,5 %) diagnostiziert, wohingegen

das männliche Geschlecht eine Assoziation zum papillären Subtyp aufweist (15,2 % vs. 9,7 %) [37-39,42,43,44]. Die Hintergründe dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede sind bisher noch ungeklärt, daher müssen weitere Studien folgen, um die grundlegenden Mechanismen zu klären. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt in dem ebenfalls noch unzureichend analysierten hormonellen Einfluss verschiedener exogener Substanzen, insbesondere des Östrogens, sowie der beruflich bedingten Exposition gegenüber Chemikalien. So konnten Langner et al. bereits 2004 einen Zusammenhang günstigerer Tumormerkmale mit der Expression von Androgen-Rezeptoren darstellen [45,46].

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Arbeit betrifft den Einfluss des Geschlechts auf das onkologische Langzeit-Outcome. Hinsichtlich karzinomspezifischer Mortalität und Gesamtmortalität zeigten die Ergebnisse bisheriger Studien wenig Übereinstimmung und folglich nur eine eingeschränkte Evidenz und Beweiskraft. So beschrieben Aron et al. und Pierorazio et al. zwar ein signifikant längeres OS für das weibliche Geschlecht, jedoch keine Unterschiede in Bezug auf das CSS [37,42]. Wenig später konnten Schrader et al. sowie Lee et al. bereits ein günstigeres CSS weiblicher Patienten darstellen, jedoch konnte weiterhin kein unabhängiger Einfluss des Geschlechts auf das CSS aufgezeigt werden [38,40]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, welche auf den Daten der größten internationalen Serie (außerhalb observativer Daten) von konsekutiven Patienten mit NZK basieren, konnten eine ausgeprägte Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht und einem verbesserten OS sowie auch CSS nachweisen. Mithilfe eines robusten Cox-Modells (mit einem Slope-Index des Geschlechts von 0,99) konnte für weibliche Patienten ein um 25 % vermindertes Risiko für die karzinomspezifische Mortalität verglichen mit dem männlichen Geschlecht nachgewiesen werden (HR 0,75; $p < 0,001$). Dies bestätigten auch Rampersaud et al. und wiesen ein um 19% vermindertes Risiko für die karzinomspezifische Mortalität beim weiblichen Geschlecht nach [44]. Selbst bei separater Betrachtung der M0-Patienten (HR 0,76; $p = 0,001$) bzw. der Patienten mit chromophobem Subtyp (HR 0,74; $p < 0,001$) bleibt diese Signifikanz bestehen. Während die isolierte Betrachtung der Patienten mit RN noch ein verbessertes CSS und OS aufzeigt, bleiben diese signifikanten Unterschiede bei separater Analyse der Patienten mit NSS aus. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in den vergleichsweise günstigen Tumorstadien liegen,

welche eine NSS indizieren. In diesem Fall kann das Geschlecht seinen prognostischen Effekt in diesen frühen Stadien vermutlich noch nicht entfalten und Tumore im T1-Stadium weisen ohnehin eine sehr gute Prognose auf. Letztlich hat die Einbeziehung des Geschlechts in multivariate prädiktive Modelle für das krankheitsspezifische und Gesamtüberleben jedoch nur eine geringfügige und nicht signifikante Verbesserung der prädiktiven Vorhersagegenauigkeit (Predictive Accuracy; PA) um jeweils 0,2 % bewirkt [41]. Basierend auf den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie ist es daher letztlich nicht sinnvoll, das Geschlecht in prognostische Nomogramme in Ergänzung zu anderen etablierten prognostischen Faktoren einzubeziehen, da sich hieraus kein zusätzlicher klinischer Erkenntnisgewinn ergibt. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass wiederholt ein nachgewiesener Einfluss des Geschlechts sowohl auf das Outcome von Patienten mit NZK als auch auf die prognostisch relevanten Faktoren des NZK, wie beispielsweise den BMI, das nukleäre Grading oder Tumorstadium gezeigt werden konnte [39,43,47].

Tab. 14: Tabellarischer Literaturreview bislang publizierter Serien hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede von Patienten mit operiertem NZK

| Ref. | n | Anteil chNZK (n/%) | Alter m/w (Jahre) | Weib- lich (%) | TDM m/w (cm) | ≥ pT3 m/w (%) | N+/M1 m/w (%) | ≥G3 m/w (%) | Ergebnis |
|-------------------------|------|--------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------|---|
| Schrader 2008 [38] | 780 | 1,3/2,8 | 62,2/ 65,3 | 38 | kA | 38,7 / 33,3 | 7,7/ 15,1 bzw. 3,5/ 10,3 | 12,4/ 10,6 | Besseres OS bei Frauen; Geschlecht kein unab- hängiger Parameter |
| Chen 2009 [39] | 881 | 4,0/4,6 | ges. 57,8 | 34,5 | 5,77/ 5,69 | 31,5 / 23,3 | 3,5/3,8 bzw. 5,6/3,0 | kA | Frauen besseres pT |
| Lee 2011 [40] | 1508 | 5,2/ 12,5 | 55,2/ 55,3 | 29,1 | 5,2/ 5,4 | 18/ 18,5 | 9,8 bzw. 7,7 | 49,6/ 46,9 | Koreani- sche Studie: Frauen besseres OS & CSS, häufiger chNZK |
| Kunath 2013 [41] | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | Geschlecht kein signi- fikanter Einfluss auf NZK |
| Pierorazio 2007 [42] | 1015 | 5,0/ 11,2 | 60,7/ 63,3 | 33,9 | 5,54/ 5,6 | 43,3 / 48,2 | 26,2/ 6,7 bzw. 20/8,6 | kA | Frauen häufiger chNZK, Männer häufiger papNZK |

| | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------|--------------|---------------|-------|-------------|-------------------|----------------------------|-------------|--|
| Hew 2012 [43] | 11619 | 246/ 2,1 | 62,6/ 64,7 | 39,0 | 7,1/ 6,8 | 32,8 / 27,5 | kA | 8,4/ 7,6 | Frauen seltener pT3 |
| Aron 2008 [37] | 35336 | 711/ 2,01 | 61,7/ 62,4 | 36,93 | kA | 33,0/ 28,3 | kA bzw. 11,5/ 9,9 | kA | besseres OS bei Frauen; CSS k. U. |
| Ramper- saud 2014 [44] | 5654 | 216/ 4 | 61/62 | 33,2 | kA | 42/ 38 | 11/12 bzw. 25/19 | 41/ 35 | Frauen geringere CSM |

Zweiter Schwerpunkt der vorliegenden Studie war die Analyse des Einflusses des histologischen Subtyps. Bereits im Jahr 1985 wurden von Thoenes et al. die histopathologischen Kriterien des chromophoben NZK festgelegt [48]. In den vergangenen Jahren wurden bereits diverse Nephrektomieserien über diesen histologischen Subtyp publiziert [49-57]. Da bisher lediglich drei Studien mit einer Patientenpopulation über 150 bzw. nur eine mit über 200 Teilnehmern mit chromophoben NZK existieren, stellen die Seltenheit dieses Subtyps sowie der auch künftig bestehende Forschungsbedarf, insbesondere zum Verlauf chirurgisch therapierter Patienten, die Grundüberlegungen der vorliegenden Arbeit dar [49-51]. Dank der Kooperation verschiedener Kliniken konnten wir in unserer Studie 259 Patienten mit chromophobem NZK insgesamt 4994 Patienten mit klarzelligem NZK gegenüberstellen.

Hierbei zeigte sich, dass der chromophobe Subtyp mit einem signifikant jüngeren Alter, dem weiblichen Geschlecht, günstigen T-Stadien sowie selteneren simultanen Fernmetastasen assoziiert ist, wohingegen sich, entgegen den Ergebnissen von Beck et al. keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Tumorgröße und beim Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasen ergaben [52]. Interessanterweise erhielten Patienten mit chromophobem NZK dennoch signifikant häufiger eine regionäre Lymphknotenentfernung (45 % vs. 34 %, $p < 0,001$); bei der Durchführung partieller Nephrektomien zeigten sich hingegen keine Unterschiede (ca. 19 %). Hinsichtlich des Einflusses des histologischen Subtyps auf das Überleben wurden in den bisher zu diesem Thema durchgeführten multivariaten Analysen an nicht-

selektiven Nephrektomie-Serien verschiedene Endpunkte und Ergebnisse verwendet [49,52-54]. Während Patard et al., Klatte et al. und Capitano et al. keinen unabhängigen Einfluss des Subtyps auf den Überlebensendpunkt nachweisen konnten, zeigten die Analysen von Beck et al. anhand ihres multivariaten Modells mit 106 Patienten mit chromophobem NZK und 794 Patienten mit klarzelligem NZK ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben für Patienten mit einem chromophoben NZK (HR 0,37; $p=0,02$). Ursächlich hierfür sah man unter anderem auch ein günstigeres Tumorstadium sowie einen deutlich geringeren Anteil metastasierter NZK beim chromophoben Subtyp [52]. Zu erwähnen ist weiterhin, dass Capitano et al. unter Verwendung der „Surveillance, Epidemiology and End Results“-Datenbank anhand einer multivariaten Analyse von 195 Patienten mit chromophobem NZK (von insgesamt 11618 durchgeführten Nephrektomien) einen signifikanten Einfluss des histologischen Subtyps auf den Endpunkt „CSS“ diskutierten. Bei sorgfältiger Sichtung ihrer Ergebnisse zeigte sich diese Signifikanz jedoch ausschließlich für den Vergleich des papillären und klarzelligen NZK (HR 0,73; $p=0,05$). Für den chromophoben Subtyp hingegen konnte verglichen mit dem klarzelligen NZK kein günstigeres CSS festgestellt werden (HR 0,28; $p=0,07$). Darüber hinaus konnte dieser Einfluss auch nicht zur Verbesserung der prädiktiven Genauigkeit vorhersagender Modelle genutzt werden [49].

Auch für die vorliegende Untersuchung stellt die vergleichende Analyse der beiden Endpunkte CSS und OS bei Patienten mit chromophobem bzw. klarzelligem NZK anhand einer robusten statistischen Methodik das primäre Studienziel dar. Mithilfe unserer multivariaten Modelle, die eine sehr gute prädiktive Genauigkeit aufweisen, konnten wir belegen, dass der histologische Subtyp weder einen signifikanten Einfluss auf das CSS noch auf das OS ausübt. Ergänzend dazu führten wir weitere Analysen ausschließlich für Patienten mit chromophobem NZK durch, wobei unsere Ergebnisse teilweise im Gegensatz zu denen von Volpe et al. stehen. Die Arbeitsgruppe um Volpe überprüfte mithilfe von Daten aus 16 italienischen Zentren des SATURN (Surveillance And Treatment Update on Renal Neoplasms)-Projektes den Einfluss diverser klinischer und histopathologischer Kriterien auf das CSS von insgesamt 291 Patienten mit chromophobem NZK. Mittels zweier separater multivariater Modelle, eines für die klinischen Parameter sowie ein Modell für die

pathologischen Variablen, konnten Volpe et al. einen unabhängigen Einfluss für das Geschlecht ($p=0,032$), das klinische ($p=0,019$) bzw. pathologische T-Stadium ($p=0,016$) sowie die pN/M – Kombinationsvariable ($p=0,023$) und die sarkomatoide Entdifferenzierung ($p=0,015$) nachweisen, wohingegen das Patientenalter und das nukleäre Fuhrman-Grading keine Signifikanz zeigten [50].

Die Gültigkeit des Fuhrman-Gradings hinsichtlich der histopathologischen Beurteilung des chromophoben Subtyps wurde bereits von verschiedenen Studiengruppen kritisch betrachtet [55,56]. Aus diesem Grund erarbeiteten Paner et al. ein neues Grading-System, welches nur drei Stufen zählt und ausschließlich für den chromophoben Subtyp geeignet ist. Bei diesem Grading wird die Kernatypie nicht berücksichtigt. Die Beurteilung erfolgt anhand des Zell- und Kernarrangements sowie dem Vorliegen einer Anaplasie [57]. Die prognostische Genauigkeit dieses Gradings nach Paner wurde im Jahr 2012 von Cheville et al. der des nukleären Fuhrman-Gradings gegenübergestellt. Mithilfe einer umfassenden Analyse an 185 Patienten mit chromophobem NZK sowie einem zentralen histopathologischen Review konnten sie in einem multivariaten Modell, adjustiert für das TNM-Stadium, die sarkomatoide Entdifferenzierung und mikroskopisch sichtbare Tumornekrosen, nachweisen, dass sowohl das Grading nach Paner als auch das nukleäre Fuhrman-Grading einen signifikanten Einfluss auf das CSS ausüben (c-Indizes je 0,80) [51]. In der vorliegenden Arbeit konnten wir anhand multivariater Überlebensanalysen sowohl für die pN/M-Kombinationsvariable und das Patientenalter als auch für das nukleäre Fuhrman-Grading einen unabhängigen Einfluss auf CSS und OS nachweisen und somit die Ergebnisse von Volpe et al. hinsichtlich des Fuhrman Gradings widerlegen bzw. in Frage stellen [50].

Tab. 15: Tabellarischer Literaturreview bislang publizierter Serien von Patienten mit operiertem chNZK

| Ref. | n | Anteil chNZK (n/%) | Ø Alter (Jahre) | Weib- lich (%) | TDM (cm) | ≥pT 3 (%) | N+/ M1 (%) | ≥G3 (%) | Ergebnis |
|-----------------------|-------|--------------------------|--------------------|----------------------|-------------|-----------------|------------------|------------|--|
| Sun 2011 [45] | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | kA | Klinische/pa- thologische Faktoren verbessern PA |
| Langner 2004 [46] | 182 | 22/ 12,09 | 62 | 40,42 | 3,8 | 42,5 | 0/0 | 45,6 | AR positiv: besseres CSS |
| Ohno 2013 [47] | 435 | 0 | kA | 26,9 | kA | kA | kA | kA | BMI unab- hängiger Parameter für CSS für Männer |
| Thoenes 1985 [48] | > 500 | 12/kA | 29-72 | kA | 5-25 | kA | kA | kA | Erstbeschrei- bung chNZK |
| Capitano 2009 [49] | 11618 | 195/ 1,6 | 61,5 | 27,7 | 5,6 | 24,0 | 4,6/ 1,2 | kA | mv: histologi- scher Subtyp unabhängiger Parameter für CSM |
| Volpe 2011 [50] | 291 | 291/ 100 | 59,9 | kA | 4,6 | 15,8 | 1,7/ kA | 30,4 | chNZK bessere CSM |
| Ceville 2012 [51] | 185 | 185/ 100 | 57,9 | 43,0 | 7,7 | 11,9 | 3,8/ 4,3 | 9,7 | chNZK Grading nach Paner keine Verbesserung PA |
| Beck 2004 [52] | 1057 | 106/ 10,0 | 61,2 | 37,3 | 5,6 | 28,5 | 0/0 | kA | chNZK besseres DFS |
| Patard 2005 [53] | 4063 | 103/ 2,5 | 59,9 | 32,9 | 7,0 | 47,9 | kA/ 24,8 | 42,8 | uv: histologi- scher Subtyp verbesserte PA; mv nicht |

| | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----|-------------|------|------|-----|------|--------------|------|---|
| Klatte 2008 [54] | 124 | 124/ 100 | 61,1 | 31,0 | 6,9 | 35,0 | 6,0/ 14,0 | 34,0 | chNZK besseres CSS |
| Delahunt 2007 [55] | 87 | 87/100 | 56,5 | 46,0 | 7,7 | 27,6 | kA | kA | Fuhrman Grading kein prognostischer Parameter für chNZK |
| Amin 2008 [56] | 145 | 145/ 100 | 59 | 49,5 | 8 | 21 | 2,0/ 2,8 | kA | pT-Stadium, Nekrose, SE Parameter für aggressive chNZK |
| Paner 2010 [57] | 124 | 124/ 100 | kA | kA | kA | kA | kA | kA | chNZK tumor grading system prognostisch sinnvoll |

Obwohl die vorliegende Arbeit auf der größten Serie konsekutiver Patienten außerhalb observativer Serien basiert und mit insgesamt 259 Patienten mit chromophobem NZK den größten bisher publizierten Vergleich zum prognostischen Einfluss des chromophoben und klarzelligen NZK-Subtyps liefert und darüber hinaus mit einer Patientenanzahl von 6316 auch den ersten Versuch ein zuverlässiges geschlechtsbasiertes Risikostratifizierungsmodell für Patienten mit einem NZK zu entwickeln repräsentiert, bestehen dennoch Limitierungen.

Ebenso wie sämtliche andere diese Themen betreffende Untersuchungen weist unsere Arbeit die typischen Einschränkungen retrospektiver Studien auf. Zu diesen zählen beispielsweise fehlende Standardisierungen diagnostischer sowie therapeutischer Maßnahmen, insbesondere hinsichtlich der Indikationsstellung zum Organerhalt und zur regionären Lymphknotenentfernung, aber auch hinsichtlich der onkologischen Nachsorge. Zusätzlich ist bei einem Untersuchungszeitraum von annähernd 20 Jahren zu berücksichtigen, dass sowohl diagnostische als auch therapeutische Verfahren nicht vollständig mit den aktuellen klinischen Praktiken übereinstimmen können. Dem gegenüber steht jedoch zum einen, dass etwa die Hälfte des Patientenkollektives nach 2003 operiert wurde und zum anderen, dass sämtliche im CORONA-Projekt beteiligte Kliniken ihre klinischen Abläufe leitlinienkonform durchführen und zudem auch eine sehr hohe Kompetenz im Management von Patienten mit NZK aufweisen. Folglich sollte die externe Validität einer solchen multizentrischen Datenanalyse ein höheres Niveau als bei einer unizentrischen Auswertung der Resultate eines einzelnen Chirurgen aufweisen.

Eine weitere Limitierung der vorliegenden Arbeit begründet sich darin, dass nicht für alle Patienten Einzelheiten hinsichtlich ihrer Symptome, Komorbiditäten oder Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorlagen und weiterhin keine vollständigen Daten über die im Rezidivfall durchgeführte Therapie verfügbar waren. Infolgedessen konnten diese Faktoren für die Untersuchungen nicht berücksichtigt werden, was vor allem bei der Analyse des Einflusses des Geschlechts deutlich wird. Hier beeinflusst insbesondere der Mangel an Befunden hinsichtlich der Komorbiditäten die relativ niedrige prädiktive Genauigkeit des Cox-Modells für das OS verglichen mit der prädiktiven Genauigkeit für das CSS (0,78 bzw. 0,87), was möglicherweise die Unterschiede im OS zwischen den Geschlechtern mit erklären könnte.

Darüber hinaus gibt es noch eine weitere maßgebliche Einschränkung unserer Daten. Aufgrund der fehlenden Durchführung eines zentralen histopathologischen Reviews war es nicht möglich relevante histopathologische Parameter wie beispielsweise die sarkomatoide Entdifferenzierung oder mikroskopische Tumornekrosen für die gesamte Studienpopulation einheitlich zu ermitteln. Folglich konnten wir diese Kriterien nicht in unsere Untersuchungen einbeziehen [50,51]. Man muss hierbei jedoch berücksichtigen, dass unsere Studie mehr als 6000 chirurgisch therapierte Patienten aus zwölf verschiedenen, nicht nur europäischen sondern auch amerikanischen, Kliniken einschließt und daher eine solche zentrale Überprüfung leider außerhalb der gegebenen Möglichkeiten lag. Ferner sollten, insbesondere zur Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede, neben den standardmäßigen klinischen sowie histopathologischen Parametern auch molekulare Marker in multivariate Modelle einbezogen werden, was weder in der vorliegenden Arbeit noch in einer anderen dieses Thema behandelnden Studie bisher erfolgt ist. Hierbei gilt es weiterhin zu bedenken, dass zwar geschlechtsspezifische Differenzen hinsichtlich molekularer Marker und des spezifischen hormonellen Rezeptorstatus vorstellbar wären, gegenwärtig jedoch keinerlei gut etablierte molekulare Marker verfügbar sind [45,46]. Insbesondere die Identifikation molekularer Marker wie auch der Nachweis und die Modifikation von Hormonrezeptoren beim NZK, könnten zum Verständnis der den geschlechtsspezifischen Unterschieden zugrunde liegenden Mechanismen beitragen.

Infolgedessen bedarf es weiterer epidemiologischer sowie experimenteller Studien, um einerseits die Grundlagen dieser Differenzen aufzuklären und andererseits den prognostischen Stellenwert der sarkomatoiden Entdifferenzierung, mikroskopischer Tumornekrosen wie auch diverser Biomarker als prädiktive Parameter für Patienten mit chromophobem NZK zu überprüfen.

5. Schlussfolgerung

Hinsichtlich der Verteilung und Ausprägung klinischer und pathologischer Parameter zwischen männlichen und weiblichen Nierenzellkarzinom-Patienten konnten wir in der hier vorliegenden Studie teilweise signifikante Unterschiede nachweisen. Ebenso zeigte sich auch ein signifikant unterschiedliches postoperatives Outcome für beide Geschlechter, wobei weibliche NZK-Patienten im Gegensatz zu männlichen nicht nur ein günstigeres CSS sondern auch ein günstigeres OS aufweisen. Selbst bei separater Analyse des klarzelligen Subtyps bzw. ausschließlicher Einbeziehung der Patienten im M0-Stadium blieb diese Signifikanz bestehen. Dem gegenüber steht jedoch, dass unter Einbeziehung des Geschlechts in prognostische multivariate Modelle lediglich eine geringfügige, jedoch nicht signifikante Verbesserung der prädiktiven Genauigkeit der Modelle erzielt werden konnte. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass das weibliche Geschlecht generell eine höhere Lebenserwartung aufweist. Folglich existieren möglicherweise weitere Parameter mit einem potentiellen Einfluss auf das geschlechtsspezifische Überleben, welche jedoch in diesem multivariaten Modell nicht untersucht werden konnten.

Des Weiteren zeigten sich auch bei der Analyse der histologischen Subtypen deutliche Differenzen. So unterschieden sich die Patienten mit chromophobem NZK sowohl in klinischen als auch histopathologischen Merkmalen von Patienten mit klarzelligem NZK. Patienten mit chromophobem Subtyp waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikant jünger sowie häufiger weiblichen Geschlechts. Weiterhin zeigten sich beim chromophoben Subtyp auch weniger simultane Fernmetastasen sowie ein deutlich geringerer Anteil von Karzinomen in pT3-4 Stadien. Diese histologischen Unterschiede mit prognostisch günstigeren Tumorkriterien für das chromophobe NZK ergaben auch insgesamt ein besseres CSS im Vergleich zum klarzelligen Subtyp. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich dieser Überlebensvorteil unter Einbeziehung weiterer etablierter Risikofaktoren in das multivariate Modell nivellierte. Im Gegensatz zu anderen Studien wie Volpe et al. konnten wir in unseren Analysen das nukleäre Grading nach Fuhrman auch für Patienten mit chromophobem NZK als unabhängigen Risikofaktor für die karzinomspezifische wie auch Gesamtmortalität nachweisen [50]. Es müssen jedoch

hinsichtlich des Fuhrman-Gradings sowie auch zur Bestimmung zusätzlicher Risikofaktoren wie beispielsweise der sarkomatoiden Entdifferenzierung, mikroskopischer Tumornekrosen oder molekularer Biomarker, weitere Studien folgen.

Insgesamt zeigen unsere Daten, dass eine Risikostratifizierung für NZK-Patienten zwingend notwendig und unser Wissen diesbezüglich noch immer viel zu gering ist. Folglich sollten die Arbeiten, die uns hier vorliegen, den ersten Grundstein für weitere insbesondere prospektive Analysen darstellen.

Es müssen jedoch dringend weitere insbesondere prospektive Studien zum NZK folgen. Diese sollten sich vor allem auch mit molekulargenetischen Markern sowie Komorbiditätsindizes befassen. Um dies weiter voranzutreiben befinden wir uns aktuell bei der Vorbereitung des CORONA2-Projektes, welches eine prospektive Datenbank umfassen wird.

6. Literaturverzeichnis

1. G. Aumüller, G. Aust, A. Doll et al.: *Duale Reihe Anatomie*, Stuttgart, Thieme Verlag, 2007, S. 756-770.
2. P. Kaatsch, C. Spix, S. Hentschel et al.: *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2009/2010*, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin, 2013, 9. Ausgabe, S. 96ff.
3. H. U. Schmelz, C. Sparwasser, W. Weidner: *Facharztwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Heidelberg, Springer Verlag, 2. Auflage 2010. S. 201 ff.
4. B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex et al.: *Guidelines on Renal Cell Carcinoma-Update April 2014*. European Association of Urology, 04/2014.
5. A. Jemal, T. Murray, A. Samuels et al.: *Cancer statistics 2003*. CA Cancer J Clin, 2003, 53: 5-26.
6. R. T. Greenle, T. Murray, S. Bolden et al.: *Cancer statistics 2000*. CA Cancer J Clin, 40: 7-33.
7. J. S. Lam, O. Shvarts, J. T. Leppert et al.: *Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy*. J Urol, 2005, 173(6): 1853-62.
8. R. J. Motzer, P. Russo: *Systemic therapy for renal cell carcinoma*. J Urol, 2000, 163: 408-17.
9. S. Brookman-May, F. Kendel, B. Hoschke et al.: *Impact of body mass index and weight loss on cancer-specific and overall survival in patients with surgically resected renal cell carcinoma*. Scand J Urol Nephrol, 02/2011, 45(1): 5-14.
10. A. Volpe, J. J. Patard: *Prognostic factors in renal cell carcinoma*. World J Urol, 06/2010, 28(3): 319-27.
11. V. Gump, H. Henß: Nierenkrebs, <http://www.tumorzentrum-freiburg.de/fachleute/klinisches-krebsregister/dokumentation/kodierung/cccf-kkr-kodierhilfe-nierenkrebs.pdf>, Stand: 12.01.2014, 15:00 Uhr.
12. T. Gudbjartsson, S. Hardarson, V. Petursdottir et al.: *Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival:*

- a retrospective nation-wide study of 629 patients.* Eur Urol, 10/2005, 48(4): 593-600.
13. T. Qayyum, corresponding author P. McArdle, C. Orange et al.: *Reclassification of the Fuhrman grading system in renal cell carcinoma-does it make a difference?* Springerplus, 2013, 2: 378.
 14. R. Hautmann, H. Huland: *Urologie*. Heidelberg, Springer-Verlag, 3. Auflage 2006, S. 189.
 15. S. A. Fuhrman, L. C. Lasky, C. Limas: *Prognostic-significance of morphologic parameters in renal-cell carcinoma.* American Journal of Surgical Pathology, 1982, 6(7): 655- 663.
 16. L. H. Sobin, M. Gospodarowicz, C. Wittekind (eds): *TNM Classification of Malignant Tumours*. International Union Against Cancer (UICC), Wiley-Blackwell, 7th ed., 2009, pp. 255-257.
 17. C. Langner: *Klassifikation des Nierenzellkarzinoms.* J Urol Urogynäkol, 2010, 17(3).
 18. L. H. Sobin, C. Wittekind: *TNM Classification of Malignant Tumors, sixth edition.* Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Wiley-Liss, New York, 2002, p. 193-195.
 19. C. J. Robson, B. M. Churchill, W. Anderson: *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma.* J Urol, 1969, 101(3): p. 297-301.
 20. M. May, R. Zigeuner et al.: *Einfluss des chromophoben histologischen Subtyps auf die Prognose von Patienten mit operiertem Nierenzellkarzinom-Eine umfassende und vergleichende Analyse anhand von 259 Patienten der multinationalen CORONA-Datenbank.* Urologe A, 07/2013: p. 7.
 21. P. Schirmacher: *Nierenzellkarzinom*, http://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/555/nierenzellkarzinom, Stand: 19.12.2013, 13:20 Uhr).
 22. A. Bannowsky, I. Leuschner, H. Schiller et al.: *Das sarkomatoide Nierenzellkarzinom: Eine seltene und aggressive Variante des primären Nierenzellkarzinoms.* Urologe, 2007, 46: 406-411.
 23. D. Ganeshan, A. Morani, H. Ladha et al.: *Staging, surveillance, and evaluation of response to therapy in renal cell carcinoma: role of MDCT.* Abdominal Imaging, 09/2013.
 24. F. Becker, S. Siemer, J. Kamradt et al.: *Wichtige Aspekte der organerhaltenden Nierentumorchirurgie, Indikationsstellungen, neuer*

- Standard und onkologische Ergebnisse*. Deutsches Ärzteblatt, 2009, 106(8): 117-22.
25. S. Preusser, H.-P. Schmid: *Das Nierenzellkarzinom, Inzidenz, Diagnostik und Therapie im lokalisierten Stadium*. Onkologie, 03/2009.
 26. A. Sillaber, J. Krieger, P. Hendriks: *Kleine Nierenkarzinome minimalinvasiv behandeln* 09. August 2009. Onkologie, Springer Medizin.at, <http://www.springermedizin.at/artikel/10780-kleine-nierenkarzinome-minimalinvasiv-behandeln>, Stand: 21.12.2013, 23:48 Uhr.
 27. R. J. Motzer, M. Mazumdar, J. Bacik et al.: *Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*. J Clin Oncol, 17, 2530-2540 (1999).
 28. M. W. Kattan, V. Reuter, R. J. Motzer et al.: *postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma*. J Urol, 2001, 166: 63-7.
 29. R. J. Motzer, J. Bacik, B. A. Murphy et al.: *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 01/2002, 20(1): 289-96.
 30. D. Y. Heng, W. Xie, M. M. Regan et al.: *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. J Clin Oncol, 12/2009, 27(34): 5794-9.
 31. D. Manski: Urologie, Online Lehrbuch für Ärzte, Nierenzellkarzinom (4/4): *Therapie des metastasiertes Nierenzellkarzinoms*. <http://www.urologielehrbuch.de/nierenzellkarzinom.html>, Stand: 08.12.2013, 21:32 Uhr.
 32. B. C. Leibovich, M. L. Blute, J. C. Cheville et al.: *Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials*. Cancer, 04/2003, 97 (7): 1663–1671.
 33. G. Kovacs, M. Akhtar, B. J. Beckwith et al.: *The Heidelberg classification of renal cell tumours*. J Pathol, 10/1997, 183(2): 131-3.
 34. S. Waalkes, F. C. Roos, H. Eggers et al.: *Inzidenz und Langzeitprognose des papillären Nierenzellkarzinoms, Ergebnisse einer retrospektiven Multicenterstudie*. Der Urologe, 09/2011, 1125-1129.

35. D. Manski: Urologie, Online Lehrbuch für Ärzte, Nierenzellkarzinom (1/4):
Ursachen *und* *Pathologie*.
<http://www.urologielehrbuch.de/nierenzellkarzinom.html>, Stand: 08.12.2013,
 21:19 Uhr.
36. M. May, A. Aziz et al.: *Gender differences in clinicopathological features and survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma: an analysis of the multicenter CORONA database*. World journal of urology, 10/2013, 31(5): 1073-80.
37. M. Aron, M. M. Nguyen, R. J. Stein et al.: *Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database*. European urology, 07/2008, 54(1): 133-40.
38. A. J. Schrader, S. Sevinc, P. J. Olbert et al.: *Gender-specific characteristics and survival of renal cell carcinoma*. Urologe A, 09/2008, 47(9): 1182, 1184-6.
39. J. Chen, B. Shi, D. Zhang et al.: *The clinical characteristics of renal cell carcinoma in female patients*. Int J Urol, 06/2009, 16(6): 554-7.
40. S. Lee, H. G. Jeon, C. Kwak et al.: *Gender-specific clinicopathological features and survival in patients with renal cell carcinoma (RCC)*. BJU Int., 07/2011, 110: 28-33.
41. F. Kunath, B. Keck, S. Bertz et al.: *Is gender becoming relevant in uro-oncological research? A bibliographical analysis*, World J Urol, 10/2013, 31(5): 1065-72.
42. P. M. Pierorazio, A. M. Murphy, M. C. Benson et al.: *Gender discrepancies in the diagnosis of renal cortical tumors*. World J Urol, 03/2007, 25(1): 81-5.
43. M. N. Hew, R. Zonneveld, I. P. Kümmerlin et al.: *Age and gender related differences in renal cell carcinoma in a European cohort*. J Urol, 07/2012, 188(1): 33-8.
44. E. N. Rampersaud, T. Klatte, G. Bass et al.: *The effect of gender and age on kidney cancer survival: younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma*. Urol Oncol, 01/2014, 32(1): 30.e9-13.
45. M. Sun, S. F. Shariat, C. Cheng et al.: *Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review*. Eur Urol, 10/2011, 60(4): 644-61.

46. C. Langner, M. Ratschek, P. Rehak et al.: *Steroid hormone receptor expression in renal cell carcinoma: an immunohistochemical analysis of 182 tumors*. J Urol, 02/2004, 171(2 Pt 1):611-4
47. Y. Ohno, J. Nakashima, Y. Nakagami et al.: *Sex and the clinical value of body mass index in patients with clear cell renal cell carcinoma*. Br J Cancer, 10/2013, 109(7): 1899-903.
48. W. Thoenes, S. Störkel, H. J. Rumpelt: *Human chromophobe cell renal carcinoma*. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 1985, 48(3): 207-17.
49. U. Capitano, V. Cloutier, L. Zini et al.: *A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study*. BJU Int, 06/2009, 103(11): 1496-500.
50. A. Volpe, G. Novara, A. Antonelli et al.: *Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series*. BJU Int, 07/2012, 110(1): 76-83.
51. J. C. Cheville, C. M. Lohse, W. R. Sukov, et al.: *Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome*. Am J Surg Pathol, 06/2012, 36(6): 851-6.
52. S. D. Beck, M. I. Patel, M. E. Snyder et al.: *Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma*. Ann Surg Oncol, 01/2004, 11(1): 71-7.
53. J. J. Patard, E. Leray, N. Rioux-Leclercq et al.: *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. J Clin Oncol, 04/2005, 23(12): 2763-71.
54. T. Klatte, K. R. Han, J. W. Said et al.: *Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma*. Urol Oncol, 11/2008, 26(6): 604-9.
55. B. Delahunt, D. Sika – Paotonu, B. P. Bethwaite et al.: *Fuhrman Grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma*. Am Surg Pathol, 06/2007, 31(6): 957-60.
56. M. B. Amin, G. P. Paner, I. Alvarado – Cabero et al.: *Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases*. Am J Surg Pathol, 12/2008, 32(12): 1822-34.

57. G. P. Paner, M. B. Amin, I. Alvarado-Cabrero et al.: *A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade*. Am J Surg Pathol, 09/2010, 34(9): 1233-40.

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Priv. Doz. Dr. med. Sabine Brookman-May sowie bei Herrn Prof. Dr. med. C. G. Stief für die Überlassung des Studienthemas und somit die Ermöglichung dieser Dissertation bedanken.

Einen besonderen Dank möchte ich Frau Priv. Doz. Dr. med. Sabine Brookman-May und Herrn Priv. Doz. Dr. med. Matthias May zukommen lassen, die durch ihre unermüdliche Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit entscheidend vorangetrieben haben und mir zu jeder Zeit wertvolle Ansprechpartner und Ratgeber waren.

Außerdem gilt mein Dank allen Mitarbeitern und Teilnehmern des CORONA (Collaborative Research on Renal Neoplasms Association)-Projektes. Diese Kooperation ermöglichte die Bereitstellung der notwendigen Daten und hat folglich wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

An dieser Stelle möchte ich mich insbesondere auch bei Fabian Fenske für seine unermüdliche und liebevolle Unterstützung bedanken, für seine Beharrlichkeit und Zuneigung, mit der er mir in den vergangenen Jahren beigestanden hat.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und auch meiner Großmutter Brigitte Genthe, die in jeglicher Hinsicht mit ihrem Glauben an mich und ihrer Unterstützung die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben.

Darüber hinaus möchte ich auch Dr. Stefan Fenske, Lars Kleinau und Laura Krüger für ihre Unterstützung hinsichtlich inhaltlicher wie auch formeller Fragen einen herzlichen Dank aussprechen.

Eidesstattliche Versicherung

Stoltze, Anette

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Göttingen, 02.03.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand